



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

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

Dapagliflozin/Metformin

Vom 7. August 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss	20
6. Anhang	31
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	31
B. Bewertungsverfahren	37
1. Bewertungsgrundlagen	37
2. Bewertungsentscheidung	37
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2 Nutzenbewertung	37
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	37
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
2.2.4 Therapiekosten	38
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	40
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	45
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	46
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	48

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	48
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	179
5.3	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).....	189
5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	208
5.5	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	217
5.6	Stellungnahme der Janssen Cilag GmbH.....	225
5.7	Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.	238
5.8	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	260
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	267
5.10	Stellungnahme des Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e.V.	283
5.11	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen e.V.....	294
D.	Anlagen.....	316
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	316
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	345

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin ist der 15. Februar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 3. Februar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2014 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.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A14-07) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) gemäß Fachinformation:

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- Bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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 (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin)), 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/Metformin 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^{2,3}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin.

² 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.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Kombination mit Metformin

tin (Beschluss vom 21. Februar 2013; Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie⁶: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre⁶), Dapagliflozin (Beschluss vom 6.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁶), Lixisenatid (Beschluss vom 5.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁶), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁶), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 1.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse auf 2 Jahre⁶) sowie Saxagliptin (Beschluss vom 1.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre⁶) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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. 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.

In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist⁷.

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

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten drin-

⁶ in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. gegenüber Metformin + Glipizid); andere Kombinationen bzw. die Monotherapie werden in der hier vorliegenden Therapiesituation (Kombination mit Metformin) nicht berücksichtigt.

⁷ Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

gend erforderlich. Diese Wirkstoffe sind daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

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

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

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

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika und Inkretinmimetika.
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 Saxagliptin 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. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{2, 3, 4}.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁸ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹), Dapagliflozin (Beschluss vom 6.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹), Lixisenatid (Beschluss vom 5.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 1.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt⁹) vor.

⁸ Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

⁹ in Kombination mit Metformin und anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin); andere Kombinationen bzw. die Monotherapie werden hier nicht berücksichtigt.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

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 weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

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

Siehe Ausführungen zu b)

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

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die bereits Metformin erhalten und bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird.

In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden¹⁰. 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“¹¹.

Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese¹², eine Gewichtsreduktion¹³ und ein geringeres Auftreten nicht-schwerer Hypoglykämien¹⁴ beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen¹⁵. Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika)¹⁶ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostata-tumore)¹⁷.

Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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/Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden zu den einzelnen Patientengruppen wie folgt begründet:

- a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

¹⁰ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84;
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf

¹¹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014; EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

¹² EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

¹³ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84

¹⁴ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

¹⁵ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

¹⁶ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

¹⁷ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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.

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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m²
- Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika
- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben.

Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern.

Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sulfonylharnstoff-Dosierung bedingt sein.

Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation¹⁸ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen.

Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte.

Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 Dosisenkung auf 2500 mg Metformin fand nach diesem Schema

¹⁸ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis >2500 mg statt. Teilweise wurde somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation¹⁹ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird.

Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen

- der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrations-schritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie
- der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären
- nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$)
- der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration
- der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag
- der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde.

Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrations-schritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation,

¹⁹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind.

Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung²⁰ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

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

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Für die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, gegenüber

²⁰ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika
- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben.

Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom

pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin 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.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

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 Xigduo® (Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten liegen bislang keine Studien vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2014).

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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wird eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg (10 mg Gesamtdosis) Dapagliflozin sowie eine Metformin-Dosis entsprechend der bereits eingenommenen Dosis empfohlen.

Xigduo® ist mit einer Wirkstärke von 5 mg Dapagliflozin/850 mg Metformin sowie 5 mg Dapagliflozin/1000 mg Metformin erhältlich. Aufgrund der Fixdosierung von Dapagliflozin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellaage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die 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 Fachinformation²¹ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden 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 indikations-spezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht 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

²¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

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 Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelposten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelposten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelposten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Dapagliflozin/Metformin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH 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. Regelmäßige 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, Lanzetten und Einmalnadeln 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, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Januar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 3. Februar 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Dapagliflozin/Metformin ist der 15. Februar 2014

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Februar 2014 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/Metformin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2014 statt.

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 22. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. Dezember 2011 25. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Juni 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juli 2014 15. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	22. Juli 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	7. August 2014	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 7. August 2014

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/Metformin**

Vom 7. August 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. August 2014 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 22. Mai 2014 (BAnz AT 21.08.2014 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wie folgt ergänzt:

Dapagliflozin/Metformin

Beschluss vom: 7. August 2014
In Kraft getreten am: 7. August 2014
BANz AT 21.08.2014 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Anzahl: ca. 468 700 Patienten

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Anzahl: ca. 77 400 Patienten

- c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Anzahl: ca. 69 200 Patienten

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 Xigduo® (Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten liegen bislang keine Studien vor.

Therapiekosten

- a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis 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				
Dapagliflozin/ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ²²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin/ Metformin	5/850 - 5/1000 mg	196	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)			
Glibenclamid ²³ oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Metformin ²⁴	850 - 1000 mg	180	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin/ Metformin	172,05 €	161,33 € [1,80 € ²⁵ ; 8,92 € ²⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)		
Glibenclamid ²⁷ oder Glimepirid ²⁷	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,82 € [1,80 € ²⁵ ; 0,31€ ²⁶] 14,60 - 75,07 € [1,80 € ²⁵ ; 0,47 - 5,66 € ²⁶]
Metformin ²⁷	18,05 - 18,78 €	15,69 - 16,36 € [1,80 € ²⁵ ; 0,56 - 0,62 € ²⁶]

²² jeweils größte Packung

²³ für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 -10,5 mg

²⁴ Aufgrund der Fixdosierung von Dapagliflozin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1700 mg - 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

²⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

²⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

²⁷ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dapagliflozin/Metformin	600,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	76,63 - 144,34 € 93,24 - 218,58 €

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ²⁸				
Dapagliflozin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin	kontinuierlich,	kontinuierlich	365	365

²⁸ Beispielhaft für andere blutzuckersenkende Arzneimittel sind Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid bzw. Glimepirid) genannt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
(NPH-Insulin)	1 - 2 x täglich			
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ²⁸			
Dapagliflozin/ Metformin	5/850 - 5/1000 mg	196	730
Glibenclamid ²³ oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁹	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin ²⁴	850 - 1000 mg	180	730
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin ²⁹	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

²⁹ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ²⁸		
Dapagliflozin/ Metformin	172,05 €	161,33 € [1,80 € ²⁵ , 8,92 € ²⁶]
Glibenclamid ²⁷ oder Glimepirid ²⁷	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,82 € [1,80 € ²⁵ , 0,31 € ²⁶] 14,60 - 75,07 € [1,80 € ²⁵ , 0,47 - 5,66 € ²⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁷	89,64 €	81,62 € [1,80 € ²⁵ , 6,22 € ²⁶]
Metformin ²⁷	18,05 - 18,78 €	15,69 - 16,36 € [1,80 € ²⁵ , 0,56 - 0,62 € ²⁶]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin ²⁷	89,64 €	81,62 € [1,80 € ²⁵ , 6,22 € ²⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung ³⁰	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	12 €	1 - 3	365 - 1095	87,60 - 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 - 20,80 €
	Einmal-	22,80 €	1 - 2	365 - 730	83,22 - 166,44 €

³⁰ Anzahl Teststreifen / Packung= 50 St.; Anzahl Lanzetten / Packung= 200 St.; Anzahl Einmalnadeln / Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Juni 2014

	nadeln				
--	--------	--	--	--	--

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ²⁸	
Dapagliflozin/Metformin + Glibenclamid	613,87 - 678,86 €
Dapagliflozin/Metformin + Glimepirid	630,48 - 753,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	439 - 817,09 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam	
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	375,37 - 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	87,60 - 262,80 €
Lanzetten	6,94 - 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 - 166,44 €

- c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin				
Dapagliflozin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3000 I.E.	365	365

Metformin	850 - 1000 mg	180	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
<u>Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin</u> ²⁹	100 I.E. / ml	3000 I.E.	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ²²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin			
Dapagliflozin/ Metformin	5/850 - 5/1000 mg	196	730
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁹	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁹	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin ²⁴	850 - 1000 mg	180	730
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
<u>Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin</u> ²⁹	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin		
Dapagliflozin/Metformin	172,05 €	161,33 € [1,80 € ²⁵ , 8,92 € ²⁶]
Humaninsulin ²⁷ (NPH-Insulin)	89,64 €	81,62 € [1,80 € ²⁵ , 6,22 € ²⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁷	89,64 €	81,62 € [1,80 € ²⁵ , 6,22 € ²⁶]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin		
Metformin ²⁷	18,05 - 18,78 €	15,69 - 16,36 € [1,80 € ²⁵ ; 0,56 - 0,62 € ²⁶]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin ²⁷	89,64 €	81,62 € [1,80 € ²⁵ ; 6,22 € ²⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin	
Dapagliflozin/Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	976,24 - 1351,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	439 - 817,09 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam	
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	375,37 - 750,74 €

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. August 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 7. August 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 3. September 2014
BANz AT 03.09.2014 B1
Seite 1 von 6

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/Metformin**

Vom 7. August 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. August 2014 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 22. Mai 2014 (BANz AT 21.08.2014 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wie folgt ergänzt:

Dapagliflozin/Metformin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird,
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:

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) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Anzahl: ca. 468 700 Patienten

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Anzahl: ca. 77 400 Patienten

- c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Anzahl: ca. 69 200 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 Xigduo® (Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Mai 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf

Für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten liegen bislang keine Studien vor.

4. Therapiekosten

- a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis 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				
Dapagliflozin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin/Metformin	5/850 – 5/1 000 mg	196	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)			
Glibenclamid ² oder	3,5 mg	180	182,5 – 1 095
Glimepirid	1 mg – 6 mg	180	365
Metformin ³	850 – 1 000 mg	180	730

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 Aufgrund der Fixdosierung von Dapagliflozin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1 700 mg – 2 000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg – 1 000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin/Metformin	172,05 €	161,33 € [1,80 € ⁴ ; 8,92 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)		
Glibenclamid ⁶ oder	14,93 €	12,82 € [1,80 € ⁴ ; 0,31 € ⁵]
Glimepirid ⁶	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 € ⁴ ; 0,47 – 5,66 € ⁵]
Metformin ⁶	18,05 – 18,78 €	15,69 – 16,36 € [1,80 € ⁴ ; 0,56 – 0,62 € ⁵]

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dapagliflozin/Metformin	600,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin oder	76,63 – 144,34 €
Glimepirid + Metformin	93,24 – 218,58 €

- b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ⁷				
Dapagliflozin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ⁷			
Dapagliflozin/Metformin	5/850 – 5/1 000 mg	196	730

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

⁶ Festbetrag

⁷ Beispielfhaft für andere blutzuckersenkende Arzneimittel sind Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid bzw. Glimepirid) genannt.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ⁷			
Glibenclamid ² oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin ³	850 – 1 000 mg	180	730
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin ⁸	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ⁷		
Dapagliflozin/Metformin	172,05 €	161,33 € [1,80 € ⁴ ; 8,92 € ⁵]
Glibenclamid ⁶ oder Glimepirid ⁶	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,82 € [1,80 € ⁴ ; 0,31 € ⁵] 14,60 – 75,07 € [1,80 € ⁴ ; 0,47 – 5,66 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁶	89,64 €	81,62 € [1,80 € ⁴ ; 6,22 € ⁵]
Metformin ⁶	18,05 – 18,78 €	15,69 – 16,36 € [1,80 € ⁴ ; 0,56 – 0,62 € ⁵]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin ⁶	89,64 €	81,62 € [1,80 € ⁴ ; 6,22 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung ⁹	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	12 €	1 – 3	365 – 1 095	87,60 – 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 – 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730	83,22 – 166,44 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) ⁷	
Dapagliflozin/Metformin + Glibenclamid	613,87 – 678,86 €
Dapagliflozin/Metformin + Glimepirid	630,48 – 753,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	439 – 817,09 €

⁸ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

⁹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Juni 2014



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam	
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,37 – 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	87,60 – 262,80 €
Lanzetten	6,94 – 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 – 166,44 €

- c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin				
Dapagliflozin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	3 000 I.E.	365	365
Metformin	850 – 1 000 mg	180	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin ⁸	100 I.E./ml	3 000 I.E.	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin			
Dapagliflozin/Metformin	5/850 – 5/1000 mg	196	730
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin ³	850 – 1 000 mg	180	730
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin ⁸	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin		
Dapagliflozin/Metformin	172,05 €	161,33 € [1,80 € ⁴ ; 8,92 € ⁵]
Humaninsulin ⁶ (NPH-Insulin)	89,64 €	81,62 € [1,80 € ⁴ ; 6,22 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁶	89,64 €	81,62 € [1,80 € ⁴ ; 6,22 € ⁵]
Metformin ⁶	18,05 – 18,78 €	15,69 – 16,36 € [1,80 € ⁴ ; 0,56 – 0,62 € ⁵]



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulin- therapie Mischinsulin ⁶	89,64 €	81,62 € [1,80 € ⁴ ; 6,22 € ⁵]

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Insulin	
Dapagliflozin/Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	976,24 – 1 351,61 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	439 – 817,09 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam	
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,37 – 750,74 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. August 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 7. August 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. Februar 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2014 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:

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 Ärztesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin - Gemeinsame... Seite 1 von 4

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Dapagliflozin/Metformin



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-02-15-D-097)

- [Modul 1 \(440.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-456/2014-02-03_Modul1_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
- [Modul 2 \(353.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-457/2014-02-03_Modul2_Dapagliflozin-Metformin.pdf)

- **Modul 3A (995.3 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-458/2014-02-03_Modul3A_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
- **Modul 3B (1.0 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-459/2014-02-03_Modul3B_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
- **Modul 3C (1.1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-460/2014-02-03_Modul3C_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
- **Modul 4A (1.9 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-461/2014-02-03_Modul4A_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
- **Modul 4B (2.4 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-462/2014-02-03_Modul4B_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
- **Modul 4C (746.5 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-463/2014-02-03_Modul4C_Dapagliflozin-Metformin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.4 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-103/Informationen%20zur%20zVT_Dapagliflozin_Metformin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®)

Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Metformin in Kombination mit anderen Antidiabetika zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist:

- Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

Stand der Information: Februar 2014

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 15.05.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(403.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-464/2014-05-15_Nutzenbewertung_Dapagliflozin-Metformin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-464/2014-05-15_Nutzenbewertung_Dapagliflozin-Metformin.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2014
- Mündliche Anhörung: 24.06.2014

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/Metformin - 2014-02-15-D-097*

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2014** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dapagliflozin/Metformin - 2014-02-15-D-097*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 24.06.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2014 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 August 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.06.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 17.06.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	05.06.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.06.2014
Deutsche Diabetes Gesellschaft	03.06.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.06.2014
Lilly Deutschland GmbH	05.06.2014
Janssen Cilag GmbH	05.06.2014
Forscherguppe Diabetes e.V. (Helmholtz Zentrum München)	05.06.2014
Novartis GmbH	05.06.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	05.06.2014
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V.	05.06.2014
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen e.V.	05.06.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AstraZeneca GmbH	Hr. Dr. Runge Fr. Rohwedder Fr. Dr. Pahor Fr. Dr. Büchner
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Grandt Hr. Prof. Diederich
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Hr. Prof. Gallwitz Hr. Prof. Müller-Wieland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Pfannkuche Hr. Dr. Ezernieks
Lilly Deutschland GmbH	Hr. Prof. Brendel
Janssen Cilag GmbH	Fr. Dr. Kleine-Vossbeck Hr. Dr. Fleischmann
Novartis GmbH	Fr. Hager Fr. Dr. Dütting
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Fr. Orben

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Hr. Dr. Runge	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. Rohwedder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Pahor	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Büchner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Hr. Prof. Grandt	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Diederich	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft						
Hr. Prof. Gallwitz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Müller-Wieland	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Pfannkuche	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Ezernieks	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Prof. Brendel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Janssen Cilag GmbH						
Fr. Dr. Kleine- Vossbeck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Fleischmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis GmbH						
Fr. Hager	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Dütting	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Fr. Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®)
Stellungnahme von	AstraZeneca

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AstraZeneca möchte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stellung nehmen. AstraZeneca ist als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer für das Arzneimittel Xigduo® direkt betroffen. 1. Relevanz der Studie D1690C00004 für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin Mit der Einstufung der Studie D1690C00004 als „nicht bewertungsrelevant“ stellt sich das IQWiG auf den Standpunkt, trotz des klinischen Entwicklungsprogramms von Dapagliflozin und insbesondere der zulassungsrelevanten Studie könne man keinerlei Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin machen. Begründet wird die Ablehnung vor allem mit dem Dosierungsvorgehen in der Studie D1690C00004, das lediglich in den ersten 18 Wochen von der deutschen Fachinformation der Studiensubstanzen Sulfonylharnstoff (Glipizid) und Dapagliflozin abweicht. Auch die Studien D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019 im Anwendungsgebiet Kombination mit Insulin (Vergleich von Dapagliflozin/Metformin+Insulin mit Metformin+Insulin) werden als „nicht bewertungsrelevant“ eingestuft. Die Begründung des IQWiG ist aus Sicht von AstraZeneca nicht stichhaltig, weil:	Die Studie D1690C00004 ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Klinisch relevante Patientenvorteile (Vermeidung von Hypoglykämien) über 4 Jahre wegen vernachlässigbarer Abweichungen des Therapieregimes in der Frühphase der Studie D1690C0004 ignoriert werden. • Die Abweichung nachweislich keinen relevanten Einfluss auf die Vermeidung von Hypoglykämien durch Dapagliflozin/Metformin hat. • Damit die <u>Anwendung</u> der Kriterien der evidenzbasierten Medizin bei der Unterstützung medizinischer Entscheidungen missachtet wurden. • Den rechtlichen Vorgaben des SGB V zur Nutzung der Zulassungsstudien widersprochen wird. • Die Zulassungsbehörden EMA und FDA sowie HTA-Institutionen positiv für die Kombination von Dapagliflozin mit Metformin auf Basis der Studie D1690C00004 entschieden haben. 1.1 Patientenrelevante Vorteile über 4 Jahre werden durch das IQWiG ignoriert AstraZeneca hat für Dapagliflozin/Metformin mit dem Nutzendossier umfangreiche Evidenz hoher Güte auf der Grundlage methodisch hochwertiger Studien vorgelegt. Seit der Ersteinreichung des Nutzen-	grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienver-

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dossiers für die Monosubstanz Dapagliflozin (Forxiga®) am 15.12.2012 liegt neue Evidenz vor, die mit dem Nutzendossier für Dapagliflozin/Metformin eingereicht wurde (siehe unter 2. Neue Evidenz). Der Beobachtungs- und Analysezeitraum für die Studie D1690C0004 hat sich von 2 Jahren auf 4 Jahre (208 Wochen) verdoppelt. Angesichts der Kritikpunkte des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an der Studie D1690C0004 ist der Standpunkt, die Studie sei in Gänze nicht bewertungsrelevant unverhältnismäßig, aus methodischen Gründen nicht haltbar und steht zudem in klarem Widerspruch zu der Anwendung der Entscheidungsprinzipien der evidenzbasierten Medizin. Diese Methodik sieht eine Abstufung der Ergebnissicherheit bei methodischen - und nicht vorhersehbaren - Limitationen im Studiendesign vor, nicht jedoch eine Ablehnung der Evidenz. Die vom IQWiG bemängelte nicht zulassungskonforme Titration von Dapagliflozin und Sulfonharnstoff erfolgte lediglich in den ersten 18 Wochen der Studie D1690C0004, während über die gesamte Studiendauer von 208 Wochen eine effektive und klinisch relevante HbA_{1c}-Senkung bei statistisch signifikant weniger Hypoglykämien unter Dapagliflozin/Metformin in Vergleich zu Sulfonharnstoff+Metformin gezeigt werden konnte. Das aus rein zulassungsrechtlichen Gründen bemängelte Therapieregime umfasst lediglich 8.7 % der gesamten Studiendauer der Studie D1690C0004, sodass selbst wenn ein effektmodifizierender Einfluss auf die patientenrelevanten Effektparameter aus the-	lauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation³¹ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C0004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte,

³¹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oretischen Erwägungen nicht auszuschließen ist, dieser vernachlässigbar ist. Unter Glipizid + Metformin traten circa 30 % der bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 9 und Woche 34 auf (Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin versus Glipizid in HbA1c Senkung nicht nachweisbar). Selbst bei Unterstellung eines Dosierungseffekts sind circa 70 % der Patienten mit relevanten bestätigten Hypoglykämien allein auf die für Sulfonylharnstoffe spezifischen pharmakologischen Eigenschaften von Glipizid zurückzuführen. Mit dem Vorliegen der 4-Jahresdaten ist der medizinische Zusatznutzen von Dapagliflozin über einen hinreichend langen Zeitraum belegbar und der Effekt einer initialen 18-wöchigen Titration der Wirkstoffe vernachlässigbar. Mit der im Nutzendossier für Dapagliflozin/Metformin vorgelegten umfangreichen Evidenz, konnte ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff+Metformin gezeigt werden. Die Ablehnung der vorgelegten Evidenz wirft die Frage auf, ob neue orale Antidiabetika den Anforderungen der Nutzenbewertung gerecht werden können oder ob dies nur der Fall wäre, wenn sie die gleichen pharmako-kinetischen und -dynamischen Eigenschaften wie die Sulfonylharnstoffe aufweisen würden. Eine derartige Vorgehensweise bei der Bewertung neuer Arzneimittel kann keinen positiven Einfluss auf den medizinischen Fortschritt haben. 1.2 Die Abweichung der Dosierung hat nachweislich keinen	zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevanten Einfluss auf die Vermeidung von Hypoglykämien • Der Blutzuckerabfall war im Glipizidarm auf keinen Fall stärker, eher tendenziell schwächer ausgeprägt im Vergleich zum Blutzuckerabfall im Glipizidarm der Sitagliptin Studie P024 bzw. Saxagliptin Studie D1890C00001. • Im Vergleich zum Dapagliflozinarm traten signifikant mehr Hypoglykämien unter 5 mg bzw. 10 mg Glipizid auf (=zulassungskonforme Dosierung). • Signifikant mehr erste Hypoglykämien traten <u>vor</u> einer (potenziellen) Dosisescalation von 10 mg auf 20 mg (=zulassungskonforme Dosierung) bzw. erst 6 Monate nach der Aufdosierung auf. • Signifikant mehr Hypoglykämien traten unter Glipizid im Laufe des 2., 3. bzw. 4. Jahres der Studie auf. • Der HbA1c-Ausgangswert ist nicht prädiktiv dafür ob der Patient unter 20 mg Glipizid optimal therapiert ist, respektive eine Hypoglykämie erleidet. • Auch unzureichend therapierte Patienten (Hypoglykämie als Ereignis nur wenn 3 Monate vor dem Ereignis durchgehend erhöhter Nüchternblutzucker über 125 mg/dl) erlitten signifikant mehr Hypoglykämien unter Glipizid+Metformin.	mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation³² Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen • der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie • der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären • nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) • der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der

³² Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Einzelfallbetrachtung der Patienten mit einer Hypoglykämie stellt klar, dass die Hypoglykämie nicht eine Folge der Übertherapie, sondern Ausdruck einer erhöhten Empfindlichkeit auf Sulfonylharnstoffe (bei hohem Ausgangs-NBZ schneller und starker BZ Abfall), respektive eines geringen Therapiekorridors (Schwankung des NBZ um den Normkorridor bei 5 mg bzw. 10 mg) oder vermutlich Folge einer kurzfristige Veränderung der Lebensumstände (sporadische Hypoglykämie) ist. - Eine Therapie mit Dapagliflozin/Metformin bringt in vielen Placebokontrollierten Studien nachweislich keine erhöhte Hypoglykämiegefahr mit sich, auch nicht in der höchsten zugelassenen Dosierung. 1.3 Das Vorgehen des IQWiG schließt vorhandene Evidenz aus und steht im Widerspruch zu der Anwendung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin bei der Unterstützung medizinischer Entscheidungen AstraZeneca vertritt aufbauend auf der Argumentation unter 1.1 die Position, dass die Studie D1690C00004 direkt bewertungsrelevant ist und dass Aussagen der Stufe „Hinweis“ aus dieser Studie generiert werden können. Die zusätzlichen Sensitivitätsanalysen sowie die erweiterte Evidenzlage (Verdoppelung des Beobachtungs- und Analysezeitraums von 2 auf 4 Jahre) unterstützt diese Position. Durch die Verdopplung des Beobachtungszeitraums der Studie, hat sich eine neue und erweiterte Evidenzlage ergeben, die nicht nach denselben Kriterien bewertet werden kann und sollte wie die Dapagliflozin Monosubstanz.	Titration - der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag - der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomi-

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Selbst wenn</u> man aber (wie das IQWiG) Unterschiede zwischen einer vorhandenen Studie und der zulassungskonformen Anwendung einer Intervention feststellt und diese als nicht bewertungsrelevant einschätzt, so darf die Konsequenz daraus keinesfalls das prinzipielle, völlige Ignorieren der vorliegenden Evidenz sein. Das international anerkannte GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), eine Methode zur Einstufung der Qualität von Evidenz und Behandlungsempfehlungen in systematischen Reviews, Health Technology Assessments (HTAs) und klinischen Praxis-Leitlinien, sieht beispielsweise die Berücksichtigung indirekter Evidenz explizit vor (Guyatt, GH et al., 2011). Hier ist „indirekt“ nicht nur im Sinne von indirekten Vergleichen zu verstehen, sondern auch als Indirektheit aufgrund von Unterschieden in der Population, in der Intervention, oder in der Art wie patientenrelevante Endpunkte gemessen werden. So kann Evidenz aus anderen Patienten-Populationen für die Zielpopulation durchaus von erheblicher Relevanz sein. Würde man beispielsweise Evidenz zu unerwünschten Ereignissen, die aus anderen Patientenpopulationen stammt, in der Bewertung automatisch unberücksichtigt lassen, wäre dies sicherlich als inakzeptabel einzustufen. Die Kriterien der evidenzbasierten Medizin sind als relevante Methodik für die Nutzenbewertung im SGB V definiert worden. Diese Methodik	sierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung³³ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgeleg-

³³ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sieht jedoch eine Abstufung der Ergebnissicherheit bei methodischen - und nicht vorhersehbaren - Limitationen im Studiendesign vor (im GRADE-System können z. B. im Falle von indirekter Evidenz Abwertungen der Evidenzstufen vorgenommen werden um die Indirektheit der Schlussfolgerungen/Empfehlungen zu berücksichtigen). Nicht vorgesehen ist hingegen der wiederholt vom IQWiG praktizierte Ausschluss von wichtiger Evidenz, weil kleine Teilaspekte der Studien-Population oder -Intervention nicht zu 100 % zur definierten Fragestellung passen. Auch im vorliegenden Fall erscheint die komplette Ablehnung der Studie D1690C00004 nicht sachgerecht. 1.4 Für eine Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz im aktuellen Bewertungsverfahren sprechen außerdem die folgenden rechtlichen Gründe a) Zulassungsstudien sollen nach dem Willen des Gesetzgebers bei der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden. b) Die positive Entscheidung der European Medicines Agency (EMA) zum Risiko-Nutzen-Profil darf laut § 7 AM-Nutzen-VO durch die Nutzenbewertung nicht in Frage gestellt werden. c) Die Nutzenbewertung muss nach einheitlichen Standards ablaufen - in ähnlichen Verfahren (Nutzenbewertungsverfahren von Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin) wurden analoge Studiendesigns anerkannt oder Studien abgelehnt, weil diese kein Studiendesign wie die Studie D1690C00004 hatten.	ten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin 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: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu 1.4 a) Zulassungsstudien sind bei der frühen Nutzenbewertung grundsätzlich zugrunde zu legen Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 7 Nr. 2 SGB V werden die Voraussetzungen, unter denen Studien bestimmter Evidenzstufen zu verlangen sind, in der AM-NutzenV bestimmt. Grundlage müssen die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sein. Der § 5 Abs. 3 AM-NutzenV setzt diese Vorgabe um und bestimmt, dass Basis der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens die Arzneimittelzulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sind. Satz 3 der Regelung bestimmt sodann explizit, dass für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen „<i>grundsätzlich die Zulassungsstudien zu Grunde zu legen</i>“ sind. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Die für den G-BA verbindliche normative Wertung in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV, dass der Nutzenbewertung die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind, bedeutet freilich nicht, dass aus einer positiven Zulassungsentscheidung automatisch auf einen medizinischen Zusatznutzen geschlossen werden kann. Grund hierfür ist, dass die Zulassungsbehörde nicht bewertet hat, ob sich aus der Zulassungsstudie ein medizinischer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Soweit die Zulassungsbehörde jedoch in der Zulas-	

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sungsentscheidung eine Bewertung der Zulassungsstudie vorgenommen hat, ist diese Bewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss verbindlich (vgl. § 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V). Hier hat die EMA die Zulassungsstudie D1690C0004 als aussagekräftig für die medizinische Bewertung von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin angesehen, so dass diese Entscheidung der EMA für eine Verwertbarkeit der Daten auch für den G-BA bindend ist. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die Abweichungen zwischen dem zugelassenen und dem in der Zulassungsstudie D1690C0004 verwendeten Dosierungsschema, weil die EMA gerade in Kenntnis dieser Daten die zugelassene Dosierung so formuliert hat wie sie nunmehr Basis der Nutzenbewertung ist. Die EMA hat somit für den G-BA verbindlich entschieden, dass sich auf der Basis der Zulassungsstudie D1690C0004 Aussagen zum medizinischen Nutzen von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin treffen lassen. Berücksichtigung der Zulassungsstudie in der Kombinations- therapie Dapagliflozin mit Metformin Die Nichtberücksichtigung der Zulassungsstudie D1690C0004 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 medizinischen Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer. Das Design der Studie D1690C0004 wurde unter sorgfältiger Berücksichtigung der geltenden EMA-Guidelines (European Medicines Agency	

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(EMA), 2012a) zum Studiendesign klinischer Studien in der Indikation Diabetes entworfen, vor Durchführung mit der EMA abgestimmt und genehmigt. Die vorgelegten Ergebnisse haben zu einer Zulassung von Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin geführt. Zu 1.4 b) Verbindlichkeit der Zulassungsentscheidung Nach § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV muss der G-BA im Rahmen seiner Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff wie Dapagliflozin/Metformin also die Zulassungsstudien zugrunde legen. Damit drückt der Normgeber für den G-BA verbindlich aus, dass Grundlage der Entscheidung die Bewertung der Zulassungsbehörden ist. Erfolgte im Rahmen der Abstimmung von Zulassungsstudien mit den Zulassungsbehörden die Festlegung definierter Einschluss-/Ausschlusskriterien, bestimmter Behandlungsschemata o. ä., die die Zulassungsbehörde sodann im Rahmen des Zulassungsverfahrens akzeptierte und auf ihrer Basis zu einer positiven Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gelangte, ist diese Bewertung vom G-BA im Rahmen seiner Nutzenbewertung zu akzeptieren. Es wäre mithin rechtswidrig, wenn der G-BA ein von der Zulassungsbehörde akzeptiertes Dosierungs-/Behandlungsschema im Rahmen seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Ein Abweichen des G-BA von den Bewertungen der Zulassungsstudien durch die Zulassungsbehörde ist, wie die Verwendung des Wortes „grundsätzlich“ in § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV deutlich macht, nur als besonders begründungsbedürftige Ausnahme zulässig. Dabei ist aber immer, wie § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV ausführt, jedenfalls auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu arbeiten. Ist der G-BA der Auffassung, dass die Aussagekraft von Studien aus bestimmten	

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gründen beschränkt ist, darf er mithin nicht von der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie gänzlich absehen, sondern muss sich stets an der besten verfügbaren Evidenz orientieren. Eine Zulassungsstudie, die mit der Zulassungsbehörde abgestimmt und sodann von dieser im Rahmen des Zulassungsverfahrens als die Zulassung aussagekräftig tragend bewertet wurde, kann deshalb vom G-BA im Rahmen seiner Nutzenbewertung nicht insgesamt ausgeblendet werden, sondern muss tragende Basis der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens sein. Um etwaigen Unsicherheiten bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im frühen Stadium der Nutzenbewertung nach Markteinführung Rechnung zu tragen, regelt § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV vielmehr, dass im Falle des Fehlens valider Daten zu patientenrelevanten Endpunkten die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz erfolgt und sodann im Nutzenbewertungsbeschluss die Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens erfolgt. Im Rahmen der Nutzenbewertung gibt es mithin kein „Alles oder Nichts“ des Nutznachweises, sondern eine in Orientierung an der besten verfügbaren Evidenz abgestufte Bewertung (Anhaltspunkt, Hinweis, Beleg) eines medizinischen Zusatznutzens. Zu 1.4 c) Einheitliche Standards für die Nutzenbewertung Die Nutzenbewertung muss nach einheitlichen Standards ablaufen. In Nutzenbewertungsverfahren anderer oraler Antidiabetika wurden analoge Studiendesigns anerkannt oder Studien abgelehnt, weil diese kein Studiendesign wie die Studie D1690C00004 hatten. IQWiG bemängelt in der vorliegenden Nutzenbewertung, dass	Aufgrund der Fixdosierung von Dapagliflozin/Metformin ist eine tägliche

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten in der Studie D1690C00004 nicht auf die laut Fachinformation maximal empfohlene Metformindosis von 3.000 mg eingestellt wurden. Das IQWiG und der G-BA haben in den bisherigen Verfahren zu DPPIV-Inhibitoren im analogen Studiendesign eine Dosis von 1.500 mg Metformin als angemessene Näherung an eine maximal tolerierbare Tagesdosierung dargestellt. Bezugnehmend darauf ist in der IQWiG-Bewertung von Linagliptin folgendes zu zitieren: <i>„Auch wenn bei 1.500 mg eine weitere Dosiserhöhung möglich gewesen wäre, stellt die Metformin-Dosierung von mindestens 1.500 mg eine angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung dar.“ (IQWiG, 2012)</i>	Dosierung von mindestens 1700 mg vorgegeben. Daher sind bei der Nutzenbewertung Daten zu berücksichtigen, die auf einer mit der Fixkombination erreichbaren sowie zugelassenen Metformin-Tagesdosis beruhen. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG bemängelt in der vorliegenden Nutzenbewertung die normnahe Blutzuckersenkung mit dem Nüchtern-Blutzuckerwert von <110mg/dL. Der G-BA hat in den Verfahren zu DPPIV-Inhibitoren die normnahe Blutzuckersenkung (Nüchtern-Blutzuckerwert (NBZ) von <110 mg/dL) als angemessenes Blutzuckerziel anerkannt: <i>„Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013c)</i>	mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation³⁴ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Das in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) lag bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung³⁵ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurf-

³⁴ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

³⁵ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Titration von Dapagliflozin ist einer der Ablehnungsgründe für die Bewertung der Studie D1690C00004. In den Nutzenbewertungsverfahren der DPP-IV-Inhibitoren, wurde umgekehrt eine fehlende Titration als Schwäche des Designs gewertet und u. a. als Grund für die Ablehnung der Studien genannt. Das IQWiG führt aus, dass aufgrund der Tatsache, dass nur für Glimepirid, jedoch nicht für Linagliptin Blutzuckerzielwerte in der ersten Studienphase (12 Wochen) vorgegeben waren, nicht auszuschließen ist, dass die in der Studie D1690C00004 beobachteten Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien (Blutzuckerzielwert-gerichtete Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit einer Therapie ohne konkreten Zielwert für Linagliptin) zurückzuführen sind und nicht Effekte der jeweiligen Wirkstoffe darstellen. <i>Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind (IQWiG, 2012).</i> 1.5 Bewertung von Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin durch Zulassungs- & HTA-Behörden Neben den dargelegten inhaltlichen und rechtlichen Gründen sollte	ten. Entgegen der gemäß Fachinformation³⁶ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

³⁶ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigt werden, dass bislang eine Reihe von Zulassungs- und HTA-Institutionen positiv für Dapagliflozin und die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin auf Basis der Studie D1690C00004 entschieden haben. Dapagliflozin (Forxiga®) und die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) wurden im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Die Europäische Kommission erteilte am 12.11.2012 die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Forxiga® in der Europäischen Union (European Medicines Agency (EMA), 2012b) die Zulassung für Xigduo® wurde am 16.01.2014 erteilt (European Medicines Agency (EMA), 2013). Darüber hinaus, hat sich das Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) am 12.12.2013 mit 13 zu 1 Stimmen auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Zulassung von Dapagliflozin ausgesprochen. Basierend auf der positiven Nutzen/Risiko-Bewertung erteilte die FDA am 08.01.2014 Dapagliflozin die Zulassung für die USA. Dapagliflozin ist in den USA unter dem Produktnamen Farxiga® für die Therapie bei erwachsenen Patienten mit Typ 2-Diabetes ergänzend zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle, zugelassen (Food and Drug Administration (FDA), 2014). Europäische HTA-Organisationen, wie das englische NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), die schottische SMC (Scottish Medicines Consortium) und die dänischen Behörden haben positive Empfehlungen für Dapagliflozin für das Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin auf dieser Datenlage getroffen. Eine positive Empfehlung gab es auch für die Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Insulin. (National Institute for Health and Care Excellence, 2013; Scottish	

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medicines Consortium, 2012). Dass der medizinische Zusatznutzen von Dapagliflozin für das Anwendungsgebiet Add-on zu Metformin existiert, wird durch die entsprechenden Bewertungen des NICE und SMC deutlich. Deutlich wird auch, dass die angesprochenen methodischen Abweichungen der Studie D1690C0004 von diesen renommierten HTA-Agenturen nicht als derartig gravierend angesehen werden, dass dies zu einer vollständigen Ablehnung der Evidenz führt.	
2. Neue Evidenz AstraZeneca ist überzeugt, dass mit dem im Nutzendossier von Dapagliflozin/Metformin vorgelegten, deutlich umfangreicheren Datenpaket Kernpunkte aus den tragenden Gründen zum Beschluss für Dapagliflozin adressiert werden und ein medizinischer Zusatznutzen für Dapagliflozin/Metformin dargestellt wird. Das Dossier und diese Stellungnahme enthalten folgende, neue Evidenz mit Relevanz für die Nutzenbewertung: • 4-Jahresauswertung der Studie D1690C0004 im Anwendungsgebiet Dapagliflozin mit Metformin alleine. • Zusammenfassung der Sicherheitsdatenauswertung basierend auf Daten aus 6.000 Patientenjahren zu Dapagliflozin, die zur FDA-Zulassung geführt hat. • zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Dosierungseffekte auf die Validität und Relevanz der Studie D1690C0004	Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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. 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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlän-

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• 2-Jahresauswertungen der gepoolten Studien D1690C00018 und D1690C00019 (S018/019). Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapagliflozin ist auf über 6.000 Patientenjahre gewachsen und damit sind 50 % mehr Patientenjahre als bei der ersten FDA-Einreichung verfügbar (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2014). Im Rahmen der Neubewertung von Dapagliflozin durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA wurde eine umfassende Analyse umfangreicher Studiendaten erstellt, welche die Beurteilung des Langzeitnutzens und der -sicherheit zulässt. Basierend darauf empfahl das wissenschaftliche Gremium der FDA am 12.12.2013 eine Zulassung von Dapagliflozin (AstraZeneca, 2013). Die FDA folgte dieser positiven Nutzen/Risiko-Bewertung und erteilte am 08.01.2014 Dapagliflozin die Zulassung (Food and Drug Administration (FDA), 2014). Dieser Zuwachs an Evidenz bezieht sich nicht nur auf die Gesamtdatenlage zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet, sondern konkret auf die für die frühe Nutzenbewertung eingereichten relevanten Studien. Seit der Vorlage des Dossiers zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) hat sich der Beobachtungs- und Analysezeitraum für die Studie D1690C0004 von 2 Jahren auf 4 Jahre verdoppelt, wobei über die gesamte Studiendauer eine effektive und klinisch relevante HbA_{1c}-Senkung bei statistisch signifikant weniger Hypoglykämien sowie eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion und eine Reduktion des systolischen Blutdrucks unter Dapagliflozin im Vergleich zu Glipizid gezeigt werden konnte. Des Weiteren konnten auch für die gepoolten Studien D1690C00018	gerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllt: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben. Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und D1690C00019 (S018/019) Daten über 2 Jahre (vormals 48 respektive 52 Wochen) im Anwendungsgebiet „Add-on Insulin“ vorgelegt werden.	D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können,

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation³⁷ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprung-

³⁷ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	haft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation³⁸ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen • der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie • der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären • nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) • der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der

³⁸ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Titration • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung³⁹ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

³⁹ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AstraZeneca nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung, die folgend zusammengefasst und im weiteren Verlauf des Dokuments detailliert ausgeführt werden: 1. Eignung der Studie D1690C00004 für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin AstraZeneca hat mit dem Nutzendossier für Dapagliflozin/Metformin die Studie D1690C00004 zur Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Dapagliflozin/Metformin vorgelegt. Seit der Nutzenbewertung der Monosubstanz Dapagliflozin hat sich der Beobachtungs- und Analysezeitraum für die Studie D1690C00004 von 2 Jahren auf 4 Jahre (208 Wochen) verdoppelt. Die in der Bewertung des IQWiG bemängelte nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen kann nicht für die gesamte Studiendauer verallgemeinert werden. Die Titration von Dapagliflozin und Glipizid erfolgte nur in den ersten 18 Wochen der Studie D1690C00004 und umfasste damit lediglich 8,7 % der Studiendauer, während über die gesamte Studiendauer von 208 Wochen eine effektive und klinisch relevante HbA_{1c}-Senkung bei signifikant weniger Hypoglykämien unter Dapagliflozin/Metformin in Vergleich zu Sulfonylharnstoff+Metformin gezeigt werden konnte.	Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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. 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 HbA_{1c}-Wert über 6,5%; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Selbst eine angenommene Verzerrung zum Beispiel durch die Modifikation eines Titrationsdesigns würde keine relevante Veränderung des Gesamtergebnisses bewirken. Die Studie D1690C00004 ist für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. 1.1. Titration von Dapagliflozin Die Titration von Dapagliflozin erlaubt die Verwendung der Studie D1690C00004 in der Nutzenbewertung, da: • Die EMA die Studie im Rahmen der Erteilung der Zulassung akzeptiert hat. • Die aktuellen Vorgaben der deutschen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Planung der Studie D1690C00004 noch nicht absehbar waren. • Die EMA auf Basis der Titrationsstudie, die Zulassung für die 10 mg-Wirkstärke ohne Titration erteilt hat, da diese Wirkstärke das günstigste Wirksamkeits-/Sicherheits-Verhältnis aller getesteten Dosierungen von Dapagliflozin aufweist. - Bei der Behandlung mit geringeren Dosierungen wird die Wirksamkeit der Substanz nicht voll ausgeschöpft. - Die Dapagliflozin-Verträglichkeit bei den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg vergleichbar ist und	einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben. Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die ge-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	somit die geringere Dosierung von 2,5 mg respektive 5 mg die Rate von unerwünschten Ereignissen nicht günstig beeinflusst. - Lediglich in den ersten 18 Wochen der Studie D1690C00004 titriert wurde, während über 4 Jahre Hypoglykämien bei effektiver Blutzuckersenkung nachweisbar vermieden wurden. 1.2 Titration von Glipizid Das Titrationsschema von Glipizid hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Glipizid in der Studie D1690C00004. Das Titrationsschema führt daher nicht zu einer Verzerrung des Studienergebnisses. - Die in der Studie D1690C00004 gewählte Aufdosierung von Glipizid ist gemäß Produktinformation von Glibenese® nicht ausgeschlossen. - In der AstraZeneca-Studie wurde um den Faktor 4,5 langsamer bis zur Glipizid-Höchstosis von 20 mg auftitriert als in der Fachinformation von Glibenese® zugelassen (42 Tage in der Studie D1690C00004 vs. 9 Tage gem. Fachinformation Glibenese®). - Der Blutzuckerabfall in der Studie D1690C00004 war nicht stärker als in anderen Glipizid-Studien, welche eine Dosi-	mäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimperid]) mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	seskalation von 10 mg auf 15 mg vorsahen und vom G-BA in den Nutzenbewertungsverfahren zu Saxagliptin und Sitagliptin für die Bewertung des Zusatznutzens bereits akzeptiert wurden. - Die genauen Analysen der Auswirkung der Glipizid-Titration ergeben, dass die nicht explizit im Label beschriebene aber von der EMA akzeptierte Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg in den ersten 18 Wochen nicht als Grund für die erhöhte Hypoglykämierate angesehen werden kann. Zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalysen der Studie D1690C00004 zeigen, dass: - Im Vergleich zum Dapagliflozinarm signifikant mehr Hypoglykämien unter 5 mg bzw. 10 mg Glipizid auftraten (=zulassungskonforme Dosierung). - Signifikant mehr erste Hypoglykämien <u>vor</u> einer (potenziellen) Dosiseskalation von 10 mg auf 20 mg	≥110 mg/dl betrogen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(=zulassungskonforme Dosierung) bzw. erst 6 Monate nach der Aufdosierung auftraten. • Signifikant mehr Hypoglykämien unter Glipizid im Laufe des 2., 3. bzw. 4. Jahres der Studie auftraten. • Der HbA1c-Ausgangswert nicht prädiktiv dafür ist, ob der Patient unter 20 mg Glipizid optimal therapiert ist, respektive eine Hypoglykämie erleidet. • Auch unzureichend therapierte Patienten (Hypoglykämie als Ereignis nur wenn 3 Monate vor dem Ereignis durchgehend erhöhter Nüchternblutzucker über 125 mg/dl) signifikant mehr Hypoglykämien unter Glipizid+Metformin erlitten. • Eine Therapie mit Dapagliflozin/Metformin in vielen Placebokontrollierten Studien nachweislich keine erhöhte Hypoglykämiegefahr mit sich bringt, auch nicht in der höchsten zugelassenen Dosierung. • Die Einzelfallbetrachtung der Patienten mit einer Hypoglykämie stellt klar, dass die Hypoglykämie nicht eine Folge der Übertherapie, sondern Ausdruck einer erhöhten Emp-	eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation⁴⁰ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß

⁴⁰ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	findlichkeit auf Sulfonylharnstoffe (bei hohem Ausgangs-NBZ schneller und starker BZ Abfall), respektive eines geringen Therapiekorridors (Schwankung des NBZ um den Normkorridor bei 5 bzw. 10 mg) oder vermutlich Folge einer kurzfristige Veränderung der Lebensumstände (sporadische Hypoglykämie) ist. 1.3 Titration von Metformin Metformin als Basiskomponente der Kombinationstherapie wurde adäquat dosiert, da: • Auch eine Reduktion der Metformin-Dosis bei Umstellung auf die Fixkombination von Dapagliflozin/Metformin möglich ist. • Durch die Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformin-Dosis von mindestens 1.700 mg keine Patienten mit weniger als 50 % der maximal zugelassenen Metformin-Dosis in die Berechnungen für die Zielpopulation eingeschlossen werden. • Die maximal tolerierbare Dosis Metformin nicht mit der maximal zugelassenen Dosis von 3.000 mg verwechselt wer-	Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 Dosisenkung auf 2500 mg Metformin fand nach diesem Schema grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis >2500 mg statt. Teilweise wurde somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehen-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den darf, die nur in absoluten Ausnahmefällen erreicht werden sollte (die AkdÄ empfiehlt eine maximale Tagesdosis von 2.550 mg und 3.000 mg nur als vorübergehende Dosierung). 2. Bewertung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens 2.1 Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 zeigen für die Zielpopulation von Dapagliflozin/Metformin anhand patientenrelevanter Endpunkte einen medizinischen Zusatznutzen. Insgesamt konnte über 4 Jahre hinweg eine Vermeidung von Hypoglykämien bei adäquater Langzeitblutzuckerkontrolle gezeigt	den Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformindosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation⁴¹ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fra-

⁴¹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden, was eine bedeutsame Verringerung klinisch relevanter Nebenwirkungen und somit ein Hinweis für einen beträchtlichen medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin darstellt. Der Einsatz von Dapagliflozin reduzierte die Anzahl der Hypoglykämien auf ein Zehntel, wobei die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Cut-off</i>: 50 mg/dL) nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern im gesamten Verlauf von 4 Jahren unter Glipizid+Metformin um ein Vielfaches häufiger auftraten als unter Dapagliflozin/Metformin. • 77 % der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Cut-off</i>: 50 mg/dL) unter Glipizid+Metformin traten NACH der 18-wöchigen Titrationsphase auf. • 30 % der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Cut-off</i>: 50 mg/dL) unter Glipizid+Metformin traten zwischen Woche 9 und Woche 34, während eine Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin versus Glipizid in HbA_{1c}-Senkung, gem. aktueller EMA-Vorgaben nicht nachweisbar war auf. Daher sind ca. 70 % der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Cut-off</i>: 50 mg/dL) auf den unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Substanzen und nicht auf eine stärkere Blutzuckersenkung zurückzuführen.	gestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen • der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie • der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auf titrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären • nach dem HbA_{1c}-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) • der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungs-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose $\leq$ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung⁴² war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt

⁴² Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird. Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.2 Anwendungsgebiet B: Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin mit Insulin Die Ergebnisse der Studie D1690C00006 sind für die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin geeignet und sollten bei der Entscheidungsfindung für einen medizinischen Zusatznutzen in der Indikation Add-on Insulin berücksichtigt werden. • Laut § 5 der AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln die Zulassungsstudien zu berücksichtigen. Die vorgelegte 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/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin geführt. • In der Studie D1690C00006 war die Anpassung der Insulintherapie während der gesamten Studiendauer inkl. der ersten 24 Wochen möglich. Das Studienprotokoll griff lediglich bei sehr hohen Werten ein, um sicherzustellen, dass keiner der Patienten inadäquat behandelt wurde. • Eine Einsparung der täglichen Insulindosis war zu allen Zeitpunkten numerisch zugunsten einer Behandlung mit Dapagliflozin/Metformin+Insulin und wurde mit längerer	Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studiendauer größer. Die Insulindosiseinsparung ist patientenrelevant: Die NVL (Nationale Versorgungsleitlinie) zur Kombinationstherapie mit Insulin empfiehlt die Kombination von Insulin mit OAD u. a. wegen der Insulineinsparung und weist explizit auf das Problem der Gewichtserhöhung unter Therapie mit Insulin hin. Zusätzlich kann eine Insulindosisreduktion auch eine Verringerung der Applikationshäufigkeit des Insulins bewirken, was die Patientenzufriedenheit positiv beeinflussen kann.	- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben. Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Anga-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Verträglichkeitsaspekte von Dapagliflozin Es gibt keinen Anhaltspunkt für ein erhöhtes Tumorrisiko unter einer Therapie mit Dapagliflozin/Metformin. Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumorentitäten numerisch größer als 1 (Blase, Pankreas, Prostata, Brust). Für keines der Organsysteme ist das Risiko jedoch statistisch signifikant verändert. Aus tierexperimentellen Daten	ben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird. <u>Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:</u> Die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die bereits Metformin erhalten und bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird. In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapa-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ergab sich nach wiederholter Exposition kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität unter Dapagliflozin. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien, der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose und des fehlenden plausiblen biologischen Zusammenhangs zwischen Dapagliflozin und den genannten Tumoren wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Genital- und Harnwegsinfektionen hatten milden bis moderaten Schweregrad. Die unter Dapagliflozin häufiger aufgetretenen Genital- und Harnwegsinfektionen waren von mildem bis moderatem Schweregrad und bei der Mehrheit der Patienten trat nur ein Ereignis im Verlaufe der Studienteilnahme auf. Bei den Harnwegsinfektionen handelte es sich ausschließlich um Infektionen des unteren Harnwegstrak-	gliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden⁴³. Die Größe dieses Effektes ist jedoch insbesondere bei älteren Patienten (≥75 Jahre) und Patienten mit Nierenfunktions Einschränkungen deutlich verringert. Für diese Patientengruppen bestehen gemäß Fachinformation „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“⁴⁴. Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese⁴⁵, eine Gewichtsreduktion⁴⁶ und ein geringeres Auftreten nicht-schwerer Hypoglykämien⁴⁷ beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeig-

⁴³ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf

⁴⁴ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014; EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

⁴⁵ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

⁴⁶ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84

⁴⁷ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tes.	ten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen ⁴⁸ . Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika) ⁴⁹ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatatumore) ⁵⁰ . Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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.
	1. Eignung der Studie D1690C00004 zur frühen Nutzenbewertung	Wie bereits geschrieben, ist die Studie aufgrund der methodischen Mängel nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet: siehe Ausführungen zur Stellungnahme,

⁴⁸ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

⁴⁹ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

⁵⁰ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4	Die bestverfügbare Evidenz in Form von 4 Jahres-Daten aus der Studie D1690C00004 ist geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Dapagliflozin/Metformin alleine. IQWiG-Argumentation: <i>Für die Fragestellung A2 zieht der pU eine direkt vergleichende Studie D1690C00004 gegenüber Glipizid plus Metformin heran. Hierbei handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte doppelblinde Zulassungsstudie, die vom pU bereits für die Dossierbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt wurde. Wie bereits dort beschrieben, ist die Studie D1690C00004 zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung ungeeignet. Die vom pU für Dapagliflozin/Metformin zusätzlich vorgelegten Analysen dieser Studie ändern die Einschätzung nicht. Die fehlende Eignung ist insbesondere durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin/Metformin) als auch im Kontrollarm (Glipizid plus Metformin) begründet</i> Position AstraZeneca Das IQWiG stellt korrekterweise fest, dass die Studie D1690C00004 bereits für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt wurde. Die Bewertung des IQWiG lässt allerdings außer Acht, dass im vorliegenden Dossier zur Nutzen-	Seite 74 ff.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bewertung von Dapagliflozin/Metformin die Evidenzlage zum Einen unterschiedlich (z. B. in Hinsicht auf die Zielpopulation) und zum Anderen vom Beobachtungs- und Analysezeitraum umfangreicher ist als bei dem referenzierten Dossier. Die aktuell vorgelegten Daten lassen eine Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin über den Zeitraum von 4 Jahren zu. Die in der Bewertung des IQWiG bemängelte nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen kann nicht für die gesamte Studiendauer verallgemeinert werden. Die Titration von Dapagliflozin und Glipizid erfolgte nur in den ersten 18 Wochen der Studie. Im Dapagliflozin-Arm wurde die Mehrheit (86,9 %) der Studienpopulation nach der Titrationsphase mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen zulassungskonform behandelt. In der Zielpopulation erhielten 93,5 % der Patienten nach der Titrationsphase 10 mg Dapagliflozin. Die genauen Analysen der Auswirkung der Glipizid-Titration ergeben, dass die nicht explizit im Label beschriebene aber von der EMA akzeptierte Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg in den ersten 18 Wochen nicht als Grund für die erhöhte Hypoglykämierate angesehen werden können. Die 4-Jahres-Daten einer Zulassungsstudie allein aufgrund einer 18-wöchigen nicht zulassungskonformen Titrationsphase nicht zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anzuerkennen, ist nicht angemessen. Darüber hinaus hat AstraZeneca die Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) ernstgenommen, die	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 S. 26	Limitationen verstanden und ist mittels zusätzlichen Sensitivitätsanalysen auf die Kritikpunkte der Studie D1690C00004 eingegangen. Weitere Analysen der Daten hinsichtlich des Hypoglykämierisikos in Relation zur adäquaten Anpassung des Blutzuckers werden unter 1.2 ergänzend dargestellt. 1.1 Titration von Dapagliflozin IQWiG Argumentation <i>Insgesamt wurde damit im Dapagliflozinarm trotz fehlender Zulassung hierfür die Dosis titriert und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt,...</i> <i>Auch dem Argument, dass die Dapagliflozin-Titration eher zu einer Benachteiligung von Dapagliflozin führe, da sich UEs generell als dosisunabhängig gezeigt hätten, während die Wirksamkeit mit niedrigeren Dosierungen nicht voll ausgeschöpft sei, wird in der Gesamtbetrachtung der Studie nicht gefolgt.</i>	Entgegen der gemäß Fachinformation⁵¹ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich wurde Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit

⁵¹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position AstraZeneca Die Titration von Dapagliflozin erlaubt die Verwendung der Studie D1690C00004 in der Nutzenbewertung, weil: • Die EMA die Studie D1690C00004 im Rahmen der Erteilung der Zulassung akzeptiert hat. • Die aktuellen Vorgaben der deutschen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Planung der Studie D1690C00004 noch nicht absehbar waren. • Lediglich in den ersten 18 Wochen der Studie D1690C00004 titriert wurde - jedoch über 4 Jahre bei effektiver Blutzuckersenkung Hypoglykämien nachweisbar vermieden wurden. • Die Dapagliflozin-Verträglichkeit bei den Dosierungen 2.5 mg, 5 mg und 10 mg vergleichbar ist und somit die geringere Dosierung von 2.5 mg respektive 5 mg die Rate von unerwünschten Ereignissen nicht günstig beeinflusst. Das Studiendesign wurde im Jahr 2007 in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden in Form eines zielwertorientierten Titrationschemas - wegen der Titrationsnotwendigkeit für Glipizid - festge-	insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legt. Die Studie D1690C00004 wurde mit dem Ziel durchgeführt, Daten zu generieren, aus denen sich das Label und die Anwendungsbedingungen ableiten. Es ist daher aus logischen Gründen nicht möglich, die zukünftige exakte Ausgestaltung des Labels zu antizipieren und in die Studienplanung mit einzubeziehen. Gemäß § 5 Abs. 3 AM-NutzenVO sind die Zulassungsstudien bei der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die EMA hat auf Basis des vorgelegten Gesamtstudienprogramms, einschließlich der einen Titrationsstudie, die Zulassung für die 10 mg-Wirkstärke ohne Titration erteilt. Die 10 mg-Wirkstärke wurde von der EMA zugelassen, da sie das günstigste Wirksamkeits-/Sicherheits-Verhältnis aller getesteten Dosierungen von Dapagliflozin aufweist. Dagegen wird bei der Behandlung mit einer geringeren Dosierung die Wirksamkeit der Substanz nicht voll ausgeschöpft (European Medicines Agency (EMA), 2012b). Gleichzeitig werden die Nebenwirkungen von Dapagliflozin bei einer geringeren Dosierung weder unter- noch überschätzt. Die Dapagliflozin-Verträglichkeit ist bei den untersuchten Dosierungen vergleichbar - z. B. zeigten sich in der Studie MB102-014 in den Dosierungen von 2.5 mg, 5 mg und 10 mg Dapagliflozin, die in Kombination mit Metformin parallel nebeneinander getestet wurden, auch nach 2 Jahren keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (Bristol-Myers Squibb Company, 2010).	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	Auch in der Xigduo[®]-Fachinformation heißt es zu den identifizierten Nebenwirkungen: „Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden“ (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Die Dosierung von 10 mg Dapagliflozin weist die beste Wirksamkeit auf (im Vgl. zu 2.5 mg und 5 mg) und somit auch das günstigste Nutzen-Risiko-Verhältnis - folglich geht eine Titration von Dapagliflozin von 2.5 mg auf 10 mg mit keinem im Vergleich zu einer fixen initialen Dosierung von 10 mg erhöhten Schadenpotenzial einher. Zudem erhielten 86,9 % der Studienpopulation nach der Titrationsphase mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen lang 10 mg Dapagliflozin. Somit wird das Kriterium des IQWiG erfüllt, wonach mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien der Zielpopulation erfüllen müssen, um Aussagen über den medizinischen Zusatznutzen zu treffen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2014). 1.2 Titration von Glipizid IQWiG Argumentation <i>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 von Glipizid in Stufen von 2,5 mg bis 5 mg erfolgen.</i>	Gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid wird die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene,

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position AstraZeneca Die Titration von Glipizid erlaubt die Verwendung der Studie D1690C00004 als Grundlage der Nutzenbewertung, weil: • Die in der Studie D1690C00004 gewählte Aufdosierung von Glipizid gemäß Produktinformation von Glibenese® nicht ausgeschlossen wird. • Die Studie D1690C00004 im Rahmen der Erteilung der Zulassung von der EMA gewürdigt wurde. • Der Blutzuckerabfall im Glipizidarm in der Studie D1690C00004 auf keinen Fall stärker war als in anderen Glipizid-Studien, welche eine Dosisescalation von 10 mg auf 15 mg vorsahen, und vom G-BA für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens anerkannt wurden • Die Patienten in der Studie D1690C00004 durch die gewählte Auftitration von Glipizid keinesfalls übertherapiert waren. Gemäß der Produktinformation wird empfohlen für Glipizid eine Aufdosierung in Abhängigkeit vom Blutzucker normalerweise in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg vorzunehmen, eine davon abweichende Aufdosierung wird aber nicht ausgeschlossen. Weiterhin	alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	findet sich in der Produktinformation der Hinweis, dass zwischen den einzelnen Titrationsschritten ein Abstand von mindestens 3 bis 5 Tagen liegen sollte.(Pfizer, 2007; Pfizer, 2013) Es leitet sich somit aus den Fachinformationen eine weitaus aggressivere Hochtitration ab, als dass dieses in der Studie D1690C00004 der Fall war. Ein Patient dessen Glipizid-Dosis von 10 mg auf 15 mg hochdosiert wird, kann also nur 3 Tage später bereits eine Dosis von 20 mg erhalten. Wird gemäß diesem zulassungskonformen Schema titriert, so konnte bei Patienten innerhalb kürzester Zeit, im Extremfall bereits nach 9 Tagen, eine Dosissteigerung von 5 mg auf 20 mg erfolgen. Gemäß Studienprotokoll der Studie D1690C00004 verlief diese Auftitration sehr viel langsamer - Patienten konnten frühestens nach 42 Tagen nach Studienbeginn eine Dosis von 20 mg Glipizid erhalten. Damit wird in der AstraZeneca-Studie um den Faktor 4.5 langsamer bis zur Glipizid-Höchstdosis (42 vs. 9 Wochen) auftitriert als in der Fachinformation zugelassen. Die Studie D1690C00004 wurde im Rahmen der Erteilung der Zulassung von der EMA gewürdigt. Im <i>Assessment Report</i> der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es explizit: <i>“The study program is in line with the adopted EMA Guideline Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00)” und “... in a thoroughly designed study <u>using appropriate doses of glipizide...</u>” (European Medicines Agency (EMA), 2012b).</i> Das IQWiG begründet seine Aussagen zur Bewertungsrelevanz der Studie D1690C00004 unter anderem damit, dass mit 10 mg Glipizid unzureichend eingestellte Patienten als nächste Dosis- eskalationsstufe 20 mg Glipizid erhalten haben. Aus Sicht des IQWiG könnten „durch diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis [...] starke Blutzuckersenkungen und in Folge Hypoglykämien entstehen, die bei einer vorsichtigeren (und zulassungskonformen) Titration ggf. nicht auftreten.“ Diese Position des IQWiG ist rein theoretischer/formaler Natur. Es ist gem. der Prinzipien der evidenzbasierten Medizin zu fordern, dass Aussagen bei der Bewertung medizinischer Technologien insbesondere wenn sie wie in diesem Fall von zentraler Bedeutung für die Gesamtbewertung sind, unter Nennung der Quellen mit Evidenz zu belegen sind. Im Gegenteil wird im Folgenden gezeigt, dass die Ergebnisse anderer im selben Anwendungsgebiet durchgeführter, Glipizid-kontrollierter Studien, welche die vom IQWiG präferierte Dosis- eskalation von 10 mg auf 15 mg Glipizid in Kombination mit Metformin berücksichtigten, sehr gut mit den Ergebnissen der Studie D1690C00004 vergleichbar waren (Göke,B et al., 2010; Nauck,MA	

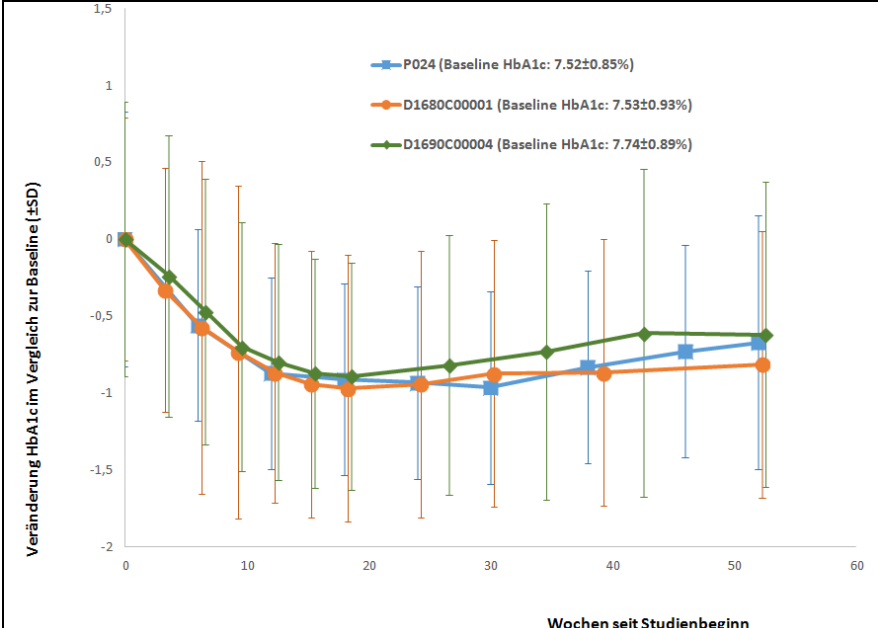
Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	et al., 2007)). Insbesondere gibt es keinerlei Hinweise auf eine stärkere Blutzuckersenkung oder eine erhöhte Inzidenz von Hypoglykämie-Ereignissen im Glipizid-Arm der Studie D1690C00004. Verglichen wurde die Studie D1690C00004 mit den Studien D1680C00001 (Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin) und P024 (Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin). Von besonderem Interesse war hier der jeweilige Glipizid/Metformin Studienarm. Die Studienpopulationen der 3 Studien in Glipizid+Metformin Studienarm waren vergleichbar (Tabelle 1). Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulationen im Glipizid+Metformin-Studienarm <table><tr><th></th><th>D1690C00004^{a)}</th><th>D1680C00001^{b)}</th><th>P024^{c)}</th></tr><tr><td>Intervention</td><td>Dapagliflozin +Metformin</td><td>Saxagliptin +Metformin</td><td>Sitagliptin +Metformin</td></tr><tr><td>Kontrolle</td><td>Glipizid+ Metformin</td><td>Glipizid+ Metformin</td><td>Glipizid+ Metformin</td></tr><tr><td>Alter</td><td>58,6 Jahre</td><td>57,6 Jahre</td><td>56,6 Jahre</td></tr><tr><td>Geschlecht weiblich</td><td>45,1 %</td><td>46,0 %</td><td>38,7 %</td></tr><tr><td>Körpergewicht</td><td>87,6 kg</td><td>88,6 kg</td><td>87,9 kg</td></tr></table>		D1690C00004 ^{a)}	D1680C00001 ^{b)}	P024 ^{c)}	Intervention	Dapagliflozin +Metformin	Saxagliptin +Metformin	Sitagliptin +Metformin	Kontrolle	Glipizid+ Metformin	Glipizid+ Metformin	Glipizid+ Metformin	Alter	58,6 Jahre	57,6 Jahre	56,6 Jahre	Geschlecht weiblich	45,1 %	46,0 %	38,7 %	Körpergewicht	87,6 kg	88,6 kg	87,9 kg	
	D1690C00004 ^{a)}	D1680C00001 ^{b)}	P024 ^{c)}																							
Intervention	Dapagliflozin +Metformin	Saxagliptin +Metformin	Sitagliptin +Metformin																							
Kontrolle	Glipizid+ Metformin	Glipizid+ Metformin	Glipizid+ Metformin																							
Alter	58,6 Jahre	57,6 Jahre	56,6 Jahre																							
Geschlecht weiblich	45,1 %	46,0 %	38,7 %																							
Körpergewicht	87,6 kg	88,6 kg	87,9 kg																							

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																				
	<table><tr><td>BMI</td><td>31,2 kg/m²</td><td>31,3 kg/m²</td><td>31,3 kg/m²</td></tr><tr><td>Diabetesdauer</td><td>6,6 Jahre</td><td>5,4 Jahre</td><td>6,2 Jahre</td></tr><tr><td>HbA_{1c}-Ausgangswert</td><td>7,7 %</td><td>7,7 %</td><td>7,6 %</td></tr><tr><td>Einschlusskriterium HbA_{1c}</td><td>>6,5 % bis ≤10 %</td><td>>6,5 % bis ≤10 %</td><td>≥6,5 % bis ≤10 %</td></tr></table>	BMI	31,2 kg/m ²	31,3 kg/m ²	31,3 kg/m ²	Diabetesdauer	6,6 Jahre	5,4 Jahre	6,2 Jahre	HbA _{1c} -Ausgangswert	7,7 %	7,7 %	7,6 %	Einschlusskriterium HbA _{1c}	>6,5 % bis ≤10 %	>6,5 % bis ≤10 %	≥6,5 % bis ≤10 %				
BMI	31,2 kg/m ²	31,3 kg/m ²	31,3 kg/m ²																		
Diabetesdauer	6,6 Jahre	5,4 Jahre	6,2 Jahre																		
HbA _{1c} -Ausgangswert	7,7 %	7,7 %	7,6 %																		
Einschlusskriterium HbA _{1c}	>6,5 % bis ≤10 %	>6,5 % bis ≤10 %	≥6,5 % bis ≤10 %																		
	^a(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2014). ^b(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2012). ^c(MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013). In der Abbildung 1 ist vergleichend der HbA_{1c}-Verlauf im Glipizid-Arm der Studien dargestellt. Die Daten wurden extrahiert aus den Hauptpublikationen der Studien (Göke,B et al., 2010) (D1680C00001) und (Nauck,MA et al., 2007) (P024); beide Publikationen werteten für den HbA_{1c}-Verlauf die Per-Protokoll-Population aus. Um eine Vergleichbarkeit mit den Daten dieser beiden Studien zu gewährleisten, wurde auch für die Studie D1690C00004 die Ergebnisse der Per-Protokoll-Population für den Glipizid-Studienarm berechnet und in Abbildung 1 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass die Blutzuckereinstellung in der Studie D1690C00004 nicht strenger erfolgte als in den anderen beiden Glipizid-Studien. Der HbA_{1c}-Verlauf deutet eher auf einen sanfteren Abfall hin und ist jedenfalls nicht in Übereinstimmung mit der IOWiG-Interpretation einer „zu forschen“ Ein-																				

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	stellung im Glipizid-Arm. Auch der Anteil Patienten mit mind. einer Hypoglykämie bzw. einer schweren Hypoglykämie an der ITT-Population (Abbildung 1, Tabelle 2) ist zwischen den 3 Studien vergleichbar. Abbildung 1: HbA_{1c}-Verlauf im Glipizid-Arm der Studien D1690C00004, D1680C00001 und P024.  <table><caption>Estimated data for Abbildung 1: HbA_{1c}-Verlauf im Glipizid-Arm</caption><thead><tr><th>Wochen seit Studienbeginn</th><th>P024 (Baseline HbA_{1c}: 7.52±0.85%)</th><th>D1680C00001 (Baseline HbA_{1c}: 7.53±0.93%)</th><th>D1690C00004 (Baseline HbA_{1c}: 7.74±0.89%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>4</td><td>-0.2</td><td>-0.3</td><td>-0.2</td></tr><tr><td>8</td><td>-0.4</td><td>-0.5</td><td>-0.4</td></tr><tr><td>12</td><td>-0.6</td><td>-0.7</td><td>-0.6</td></tr><tr><td>16</td><td>-0.8</td><td>-0.9</td><td>-0.8</td></tr><tr><td>20</td><td>-0.9</td><td>-0.9</td><td>-0.8</td></tr><tr><td>24</td><td>-0.9</td><td>-0.9</td><td>-0.8</td></tr><tr><td>28</td><td>-0.9</td><td>-0.9</td><td>-0.8</td></tr><tr><td>32</td><td>-0.9</td><td>-0.9</td><td>-0.8</td></tr><tr><td>36</td><td>-0.8</td><td>-0.8</td><td>-0.7</td></tr><tr><td>40</td><td>-0.8</td><td>-0.8</td><td>-0.7</td></tr><tr><td>44</td><td>-0.7</td><td>-0.7</td><td>-0.6</td></tr><tr><td>48</td><td>-0.7</td><td>-0.7</td><td>-0.6</td></tr><tr><td>52</td><td>-0.8</td><td>-0.8</td><td>-0.7</td></tr></tbody></table>	Wochen seit Studienbeginn	P024 (Baseline HbA _{1c} : 7.52±0.85%)	D1680C00001 (Baseline HbA _{1c} : 7.53±0.93%)	D1690C00004 (Baseline HbA _{1c} : 7.74±0.89%)	0	0.0	0.0	0.0	4	-0.2	-0.3	-0.2	8	-0.4	-0.5	-0.4	12	-0.6	-0.7	-0.6	16	-0.8	-0.9	-0.8	20	-0.9	-0.9	-0.8	24	-0.9	-0.9	-0.8	28	-0.9	-0.9	-0.8	32	-0.9	-0.9	-0.8	36	-0.8	-0.8	-0.7	40	-0.8	-0.8	-0.7	44	-0.7	-0.7	-0.6	48	-0.7	-0.7	-0.6	52	-0.8	-0.8	-0.7	
Wochen seit Studienbeginn	P024 (Baseline HbA _{1c} : 7.52±0.85%)	D1680C00001 (Baseline HbA _{1c} : 7.53±0.93%)	D1690C00004 (Baseline HbA _{1c} : 7.74±0.89%)																																																											
0	0.0	0.0	0.0																																																											
4	-0.2	-0.3	-0.2																																																											
8	-0.4	-0.5	-0.4																																																											
12	-0.6	-0.7	-0.6																																																											
16	-0.8	-0.9	-0.8																																																											
20	-0.9	-0.9	-0.8																																																											
24	-0.9	-0.9	-0.8																																																											
28	-0.9	-0.9	-0.8																																																											
32	-0.9	-0.9	-0.8																																																											
36	-0.8	-0.8	-0.7																																																											
40	-0.8	-0.8	-0.7																																																											
44	-0.7	-0.7	-0.6																																																											
48	-0.7	-0.7	-0.6																																																											
52	-0.8	-0.8	-0.7																																																											

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Tabelle 2: Häufigkeit von Hypoglykämien im Glipizidarm in den Studien D1690C00004, D1680C00001 und P024. <table><tr><th></th><th>D1690C00004^{a)}</th><th>D1680C00001^{b)}</th><th>P024^{c)}</th></tr><tr><td>Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (jeglicher Schweregrad; inkl. asymptomatischen Hypoglykämien)</td><td>39,7 %</td><td>36,3 %</td><td>32,0 %</td></tr><tr><td>Anteil Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämie</td><td>0,7 %</td><td>1,6 %</td><td>1,2 %</td></tr></table> ^{a)}(Nauck,MA et al., 2011) ^{b)}(Göke,B et al., 2010) ^{c)}(Nauck,MA et al., 2007). IQWiG-Argumentation <i>Auch die Analyse der 10-mg-Population kann dieses Problem nicht lösen, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozinarm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleich-</i>		D1690C00004 ^{a)}	D1680C00001 ^{b)}	P024 ^{c)}	Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (jeglicher Schweregrad; inkl. asymptomatischen Hypoglykämien)	39,7 %	36,3 %	32,0 %	Anteil Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämie	0,7 %	1,6 %	1,2 %	
	D1690C00004 ^{a)}	D1680C00001 ^{b)}	P024 ^{c)}											
Anteil Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie (jeglicher Schweregrad; inkl. asymptomatischen Hypoglykämien)	39,7 %	36,3 %	32,0 %											
Anteil Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämie	0,7 %	1,6 %	1,2 %											

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25	<i>heit zwischen den Gruppen nicht gewährleistet ist. Eine unverzerrte Schätzung des Behandlungseffektes ist somit nicht möglich. Zudem kann die Richtung der Verzerrung nicht abgeschätzt werden. So können im ≤ 10 mg-Glipizidarm sowohl eher „leichter“ erkrankte Patienten enthalten sein, die das einheitlich vorgegebene Therapieziel bereits mit einer niedrigen Glipiziddosis erreichen, als auch Patienten mit einem besonders hohen Hypoglykämierisiko, bei denen aufgrund dieses Risikos keine weitere Dosiserhöhung vorgenommen wurde. Damit wäre auch das Ergebnis des pU, dass in der 10-mg-Teilpopulation mehr Hypoglykämien aufgetreten sind, nicht weiter überraschend.</i> Position AstraZeneca Die von AstraZeneca vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu Patienten im Glipizid-Studienarm sind aussagekräftig. AstraZeneca hat im Dossier Sensitivitätsanalysen vorgelegt, in denen aus der Gesamtpopulation aller Glipizid-Patienten in der Studie D1690C00004 nur die Patienten berücksichtigt wurden, die maximal 10 mg Glipizid erhalten haben (Teilpopulation 1) bzw. die 20 mg Glipizid erhalten haben und dennoch kein Nüchternblutzuckerwert unter 110 mg/dL aufwiesen (Teilpopulation 2). In beiden Teilpopulationen traten mehr Hypoglykämien als im Dapagliflozin-Studienarm auf. Das IQWiG kritisiert, dass in dieser Analyse eine	Die Studie D1690C00004 war nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen a) der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) so-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unverzerrte Schätzung des Behandlungseffektes nicht möglich sei und zudem die Richtung der Verzerrung nicht abgeschätzt werden könne. Insbesondere bzgl. Teilpopulation 2 ist diese Aussage aber nicht haltbar: Es wurden hier nämlich nicht alle Patienten mit 20 mg Glipizid berücksichtigt, sondern nur diejenigen, die trotz Behandlung mit 20 mg Glipizid ein Nüchternblutzuckerwert von >110 mg/dL aufwiesen. Wären diese Patienten, so wie vom IQWiG gefordert, zunächst auf 15 mg Glipizid eingestellt worden, so hätten sie (sofern nicht unter 15 mg schon eine Hypoglykämie aufgetreten wäre) danach ohnehin 20 mg Glipizid erhalten. Wäre aber eine Hypoglykämie unter 15 mg Glipizid aufgetreten, so hätte man zwar keine weitere Dosiserhöhung vorgenommen, das Hypoglykämie-Ereignis wäre aber dennoch im Glipizid-Arm aufgetreten und ausgewertet worden. Damit wurden für die Teilpopulation 2 also für den Glipizid-Arm insbesondere Patienten selektiert, die das Arzneimittel relativ gut vertragen, während eine derartige Selektion für den Dapagliflozin-Arm nicht notwendig war, weil die Hypoglykämiegefahr auch bei 10 mg Dapagliflozin niedrig ist. Die Sensitivitätsanalyse für Teilpopulation 2 ist damit zwar (bewusst) verzerrt, auf jeden Fall ist die Richtung der Verzerrung damit aber <u>zuungunsten</u> von Dapagliflozin. Aus diesen Gründen handelt es sich um eine valide Sensitivitätsanalyse, die die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse unterstützt und die Bedenken des IQWiG hinsichtlich eines erheblichen Einflusses der Dosisescalation von 10 mg auf 20 mg im Glipizid-Arm entkräftet.(AstraZeneca, 2014)	wie b) der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären c) nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) d) der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration e) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag f) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse bestätigt die Irrelevanz des Titrationsschrittes von 10 mg auf 20 mg Glipizid für die Beurteilung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin Das IQWiG kritisiert an den von AstraZeneca vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Robustheit des abgeleiteten Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin, dass in den bislang vorgelegten Sensitivitätsanalysen die Richtung der Verzerrung nicht abgeschätzt werden könne. AstraZeneca legt daher hiermit neue Analysen vor, die unzweifelhaft belegen, dass der beobachtete Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin in Bezug auf den Endpunkt bestätigte Hypoglykämien auch dann bestehen bleibt, wenn ein potentieller Einfluss des Titrationsschrittes von 10 mg auf 20 mg Glipizid eliminiert wird. In dieser Analyse wurden alle Patienten der Zielpopulation ausgewertet um die durch die Randomisierung gewährleistete Gleichverteilung der beiden Behandlungsgruppen aufrecht zu erhalten. Als Ereigniss wurde im Vergleichsarm eine symptomatische Hypoglykämie mit einem bestätigten Blutzucker $\leq 50\text{mg/dl}$ gezählt, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftrat oder erst nach der Titration, wobei letztere 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate bzw. gesamter restlicher Studienzeitraum nach der Titration aufgetreten sein musste. Es wurden also in der Glipizid-Gruppe alle Patienten als Ereignis-frei gezählt, die ihre erste Hypoglykämie innerhalb eines definierten Zeitfensters (6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, gesamter Studienzeitraum) nach einer Dosis Eskalation von 10 mg auf	äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor ($>125\text{ mg/dl}$) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	20 mg Glipizid erlitten haben. Im Gegensatz zum Glipizid-Studienarm wurden im Dapagliflozin-Studienarm alle Ereignisse gezählt. Dieses Vorgehen führt zu einer stark verzerrten, sehr konservativen Sensitivitätsanalyse, die <u>unzweifelhaft zuungunsten von Dapagliflozin/Metformin verzerrt ist</u>. Dabei bleibt in diesen Analysen der Vorteil der Randomisierung erhalten, da keine Patienten aufgrund von Charakteristika nach der Randomisierung selektiert wurden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Tabelle 3: Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Glipizid-Titrationsschrittes von 10 mg auf 20 mg. Anzahl von Patienten mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SU-Arm: nur Ereignisse vor der Auftitration auf 20 mg oder erst nach dem Zeitfenster; Dapa-Arm: alle Ereignisse) <table><tr><td rowspan="2">Studie D1690C00004 (208 Wochen) / Zeitfenster nach der Auftitration in dem die Erst- ereignisse <u>nicht</u> gezählt wurden</td><td>Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)</td><td>Vergleichsthe- rapie N / n (%)</td><td rowspan="2">Odds Ratio [95 %-KI]</td></tr><tr><td>Dapagliflozin + Metformin</td><td>Metformin + Sulfonylharn- stoff</td></tr></table>	Studie D1690C00004 (208 Wochen) / Zeitfenster nach der Auftitration in dem die Erst- ereignisse <u>nicht</u> gezählt wurden	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichsthe- rapie N / n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Dapagliflozin + Metformin	Metformin + Sulfonylharn- stoff	
Studie D1690C00004 (208 Wochen) / Zeitfenster nach der Auftitration in dem die Erst- ereignisse <u>nicht</u> gezählt wurden	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichsthe- rapie N / n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]				
	Dapagliflozin + Metformin	Metformin + Sulfonylharn- stoff						

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6 Wochen	201 / 2 (1,0)	193 / 33 (17,1)	0,05 [0,01; 0,21]	
	3 Monate	201 / 2 (1,0)	193 / 31 (16,1)	0,05 [0,01; 0,22]	
	6 Monate	201 / 2 (1,0)	193 / 27 (14,0)	0,06 [0,01; 0,26]	
	Gesamter restlicher Studienzeitraum	201 / 2 (1,0)	193 / 15 (7,8)	0,12 [0,03; 0,53]	
	Quelle: (AstraZeneca, 2014) Selbst in der am stärksten zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin verzerrten Analyse (Zeitfenster = gesamter restlicher Studienzeitraum), in der nur Patienten im Glipizid-Arm als Teilnehmer mit Ereignis gezählt wurden, die eine erste Hypoglykämie <u>vor</u> einer (potentiellen) Dosisescalation von 10 mg auf 20 mg erlitten haben, fand sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin. Es lässt sich schlussfolgern, <i>dass der Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg <u>keinen entscheidenden Einfluss</u> auf die Ergebnisse der Studie D1690C00004 hatte.</i> Zusätzliche Sensitivitätsanalysen bestätigen, dass eine zu starke, Blutzucker-senkende Therapie im Glipizid-Studienarm <u>nicht</u> die Ursache für den beobachteten Zusatznutzen von Da-				

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pagliflozin/Metformin ist. In der Bewertung des IQWiG, sowie in der mündlichen Anhörung zu Dapagliflozin als Monosubstanz in Kombination mit Metformin wurde wiederholt der Einwand vorgebracht, dass eine zu strenge Blutzuckereinstellung für die Unterschiede in der Häufigkeit von bestätigten Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen verantwortlich sein könnte. Um diesen Aspekt besser zu durchleuchten werden weitere Sensitivitätsanalysen vorgelegt. In diesen Analysen wurde als Ereigniss im Vergleichsarm nur eine symptomatische Hypoglykämie mit einem bestätigten Blutzucker $\leq 50\text{mg/dl}$ gezählt, wenn der Nüchternblutzucker (NBZ) der letzten Messung vor der Erst-Hypoglykämie über dem Normkorridor lag ($>125\text{ mg/dl}$). In einer zweiten Analyse wurden nur die Patienten als Studienteilnehmer mit einem Ereignis gezählt, deren NBZ in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor lagen ($>125\text{ mg/dl}$). Um auszuschließen, dass diese Patienten ihre Hypoglykämie aufgrund einer zu hohen Glipiziddosierung erlitten haben, wurden in einer weiteren Analyse nur die Patienten als Studienteilnehmer mit einem Ereignis gezählt, deren NBZ in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor lag ($>125\text{ mg/dl}$) und deren Glipiziddosis in diesem Zeitraum nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Im Gegensatz zum Glipizid-Studienarm wurden im Dapagliflozin-Studienarm alle Ereignisse gezählt. Dieses Vorgehen führt zu einer stark verzerrten, sehr konservativen Sensitivitätsanalyse, die un-	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<u>zweifelhaft</u> zuungunsten von Dapagliflozin+Metformin verzerrt ist. Dabei bleibt in diesen Analysen der Vorteil der Randomisierung erhalten, da keine Patienten aufgrund von Charakteristika nach der Randomisierung selektiert wurden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Tabelle 4: Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen zum Einfluss der Stärke der blutzuckersenkenden Therapie. Anzahl von Patienten mit mind. einer bestätigten Hypoglykämie (SU-Arm: nur Ereignisse wenn vorheriger NBZ über 125 mg/dl lag; Dapa-Arm: alle Ereignisse) <table><tr><th rowspan="2">Studie D1690C00004 (208 Wochen) / Zeitraum, in denen ein erhöhter NBZ vorgelegen haben muss</th><th>Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)</th><th>Vergleichstherapie N / n (%)</th><th rowspan="2">Odds Ratio [95 %-KI]</th></tr><tr><th>Dapagliflozin + Metformin</th><th>Metformin + Sulfonylharnstoff</th></tr><tr><td>Erhöhter NBZ in der letzten Messung vor der Hypoglykämie</td><td>201 / 2 (1,0)</td><td>193 / 15 (7,8)</td><td>0,12 [0,03; 0,53]</td></tr><tr><td>In den 3 Monaten vor der Hypoglykämie durchgehend erhöhter NBZ</td><td>201 / 2 (1,0)</td><td>193 / 14 (7,3)</td><td>0,13 [0,03; 0,57]</td></tr></table>	Studie D1690C00004 (208 Wochen) / Zeitraum, in denen ein erhöhter NBZ vorgelegen haben muss	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)	Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]	Dapagliflozin + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff	Erhöhter NBZ in der letzten Messung vor der Hypoglykämie	201 / 2 (1,0)	193 / 15 (7,8)	0,12 [0,03; 0,53]	In den 3 Monaten vor der Hypoglykämie durchgehend erhöhter NBZ	201 / 2 (1,0)	193 / 14 (7,3)	0,13 [0,03; 0,57]	
Studie D1690C00004 (208 Wochen) / Zeitraum, in denen ein erhöhter NBZ vorgelegen haben muss	Zu bewertendes Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)	Odds Ratio [95 %-KI]												
	Dapagliflozin + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff														
Erhöhter NBZ in der letzten Messung vor der Hypoglykämie	201 / 2 (1,0)	193 / 15 (7,8)	0,12 [0,03; 0,53]													
In den 3 Monaten vor der Hypoglykämie durchgehend erhöhter NBZ	201 / 2 (1,0)	193 / 14 (7,3)	0,13 [0,03; 0,57]													

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	In den 3 Monaten vor der Hypoglykämie durchgehend erhöhter NBZ <u>und</u> keine Dosiserhöhung von 10 auf 20 mg	201 / 2 (1,0)	193 / 10 (5,2)	0,18 [0,04; 0,85]	
	Quelle: (AstraZeneca, 2014)				
	Alle drei durchgeführten Analysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse. Selbst wenn im Glipizid-Arm nur bestätigte Erst-Hypoglykämien berücksichtigt wurden, die nach einem Vierteljahr durchgehend erhöhter NBZ Spiegel und keiner Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg Glipizid aufgetreten sind, blieb der Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin + Metformin reduziert. Mit der Analyse kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die Hypoglykämien aufgrund einer zu hohen Dosierung bei Patienten, die „quasi“ keine Therapieanpassung benötigt hatten, verursacht wurden.				
	Es lässt sich schlussfolgern, dass eine zu strenge / Norm-nahe Blutzuckereinstellung <u>keinen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse der Studie D1690C00004 hatte.</u>				

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Patienten in der Studie D1690C00004 waren nicht übertherapiert! IQWiG-Argumentation <i>Überdies ist fraglich, bei wie vielen Patienten eine Therapie- eskalation wegen unzureichender Blutzuckereinstellung überhaupt notwendig war.</i> ... <i>So können im ≤ 10 mg-Glipizidarm sowohl eher „leichter“ erkrankte Patienten enthalten sein, die das einheitlich vorgegebene Thera- pieziel bereits mit einer niedrigen Glipiziddosis erreichen, <u>als auch</u> <u>Patienten mit einem besonders hohen Hypoglykämierisiko</u>, bei denen aufgrund dieses Risikos keine weitere Dosiserhöhung vor- genommen wurde. Damit wäre auch das Ergebnis des pU, dass in der 10-mg-Teilpopulation mehr Hypoglykämien aufgetreten sind, nicht weiter überraschend.</i> Position AstraZeneca Wir begrüßen die Feststellung des IQWiG, dass es Patienten gibt, welche ein besonders hohes Hypoglykämierisiko tragen und hätten	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25	es begrüßt, wenn IQWiG diese Patienten definiert hätte. Mit solch einer Definition, wären Ärzte möglicherweise besser in der Lage Patienten zu identifizieren, für die sich eine Sulfonylharnstoff-Therapie nicht eignet und zumindest für diese Subgruppe eine Alternativtherapie in Betracht zu ziehen. Es ist korrekt, dass in die Studie D1690C00004 bis zu 25% der Studienteilnehmer mit einem HbA1C Ausgangswert zwischen 6,5% und <7% hätten aufgenommen werden können. Um zu eruieren, ob gerade diese Patienten, mit einem normnahen HbA1c – Wert diejenigen waren, welche bevorzugt Hypoglykämien entwickelten, haben wir uns angeschaut, wie das Verhältnis der Hypoglykämien in Abhängigkeit der Dosierung und des HbA1c-Ausgangswertes aussieht. In beiden Gruppen wiesen jeweils 32 Patienten (16,6% in SU-Arm und 15,9% in Dapagliflozin-Arm) einen HbA1c Ausgangswert von <7% auf. Umgekehrt hatten 83,4% der Patienten (161 von 193) im SU-Arm bzw. 84,1% (169 von 201) im Dapagliflozin-Arm einen HbA1c Ausgangswert von ≥7%. Von den 32 Patienten im SU-Arm mit einem HbA1c Ausgangswert von <7% wurden 56,3% der Patienten auf 20mg Glipizid auftitriert und nur 3 dieser Patienten (16,7%) erlitten eine bestätigte Hypoglykämie. Von den 161 Patienten im SU-Arm mit einem HbA1c Ausgangswert	

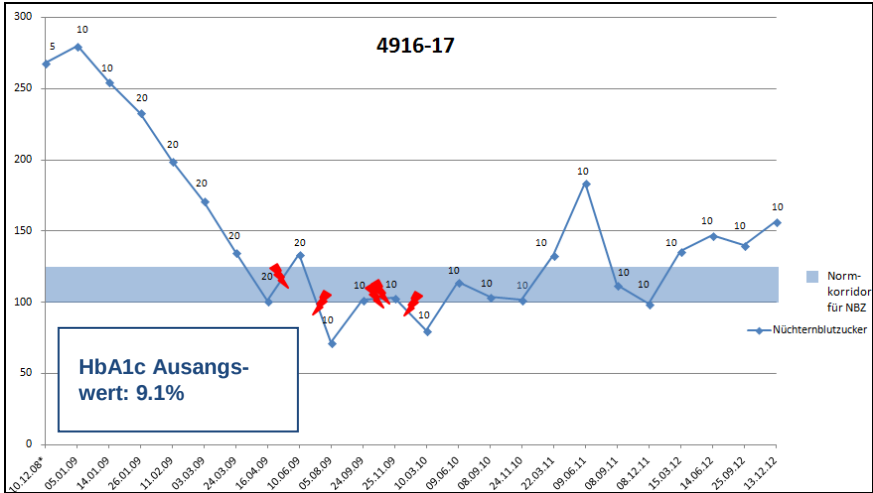
Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.																																	
	von $\geq 7\%$ wurden 80,1% der Patienten auf 20mg Glipizid auftitriert und genau 26 dieser Patienten (20,2%) erlitten eine bestätigte Hypoglykämie. Daraus ist also deutlich erkennbar, dass die Mehrheit der Patienten (rund 80%), die 20 mg Glipizid erhielten, keine Hypoglykämie entwickelte und der HbA1c Ausgangswert nicht prädiktiv war für das Auftreten einer Hypoglykämie unter 20 mg Glipizid. Tabelle 5: Patientendisposition gem. Ausgangs-HbA1c / Glipizid Dosierung / Patienten mit (ohne) einer Hypoglykämie <table><tr><th colspan="8">Glipizid N=193</th></tr><tr><th colspan="4">HbA1c <7% n(%) 32 (16,6%)</th><th colspan="4">HbA1c $\geq 7\%$ n(%) 161 (83,4%)</th></tr><tr><th colspan="2">Glipizid 20mg¹ 18 (56,3%)</th><th colspan="2">Glipizid ≤ 10mg 14 (43,7%)</th><th colspan="2">Glipizid 20mg¹ 129 (80,1%)</th><th colspan="2">Glipizid ≤ 10mg 32 (19,9%)</th></tr><tr><td>Hypo 3 (16,7%)</td><td>Ø Hypo 15 (83,3%)</td><td>Hypo 6 (42,9%)</td><td>Ø Hypo 8 (57,1%)</td><td>Hypo 26 (20,2%)</td><td>Ø Hypo 103 (79,8%)</td><td>Hypo 5 (15,6%)</td><td>Ø Hypo 27 (84,4%)</td></tr></table> ¹zu irgendeinem Studienzeitpunkt Quelle: (AstraZeneca, 2014) Zudem gibt es keinerlei Hinweise, dass der Anteil von Patienten mit einer Hypoglykämie unter 20 mg Glipizid einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis der Studie D1690C00004 hatte. Im Ge-	Glipizid N=193								HbA1c <7% n(%) 32 (16,6%)				HbA1c $\geq 7\%$ n(%) 161 (83,4%)				Glipizid 20mg ¹ 18 (56,3%)		Glipizid ≤ 10 mg 14 (43,7%)		Glipizid 20mg ¹ 129 (80,1%)		Glipizid ≤ 10 mg 32 (19,9%)		Hypo 3 (16,7%)	Ø Hypo 15 (83,3%)	Hypo 6 (42,9%)	Ø Hypo 8 (57,1%)	Hypo 26 (20,2%)	Ø Hypo 103 (79,8%)	Hypo 5 (15,6%)	Ø Hypo 27 (84,4%)	
Glipizid N=193																																		
HbA1c <7% n(%) 32 (16,6%)				HbA1c $\geq 7\%$ n(%) 161 (83,4%)																														
Glipizid 20mg ¹ 18 (56,3%)		Glipizid ≤ 10 mg 14 (43,7%)		Glipizid 20mg ¹ 129 (80,1%)		Glipizid ≤ 10 mg 32 (19,9%)																												
Hypo 3 (16,7%)	Ø Hypo 15 (83,3%)	Hypo 6 (42,9%)	Ø Hypo 8 (57,1%)	Hypo 26 (20,2%)	Ø Hypo 103 (79,8%)	Hypo 5 (15,6%)	Ø Hypo 27 (84,4%)																											

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	genteil war der relative Anteil von Patienten mit einer Hypoglykämie unter 5 mg oder 10 mg höher als unter 20 mg. Die Einzelfallbetrachtung bekräftigt, dass eine <u>pauschale Nichtanerkennung der Studienergebnisse aufgrund der Glipizid-Titration oder eine strenge/normnahe Blutzuckereinstellung nicht gerechtfertigt ist.</u> Der Therapieverlauf, die Veränderung der Nüchternblutzuckerwerte und die Muster der aufgetretenen bestätigten Hypoglykämien sind bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Nichtsdestotrotz lassen sich möglicherweise, bei der Betrachtung der einzelnen Patienten bei denen eine bestätigte Hypoglykämie aufgetreten ist, drei Typen von Patienten respektive Therapie- und Blutzuckerläufe abgrenzen: 1. Patienten, welche eine gewisse Überreaktion auf Glipizid zeigen. Dies zeigt sich an einem starken Abfall des Nüchternblutzuckers bereits zu Beginn der Studie D1690C00004 bei geringen Dosierungen von Glipizid. Die 20 mg-Dosierung wird anfangs gut vertragen, Hypoglykämien treten auf wenn der Patienten in den NBZ-Normkorridor gelangt.	

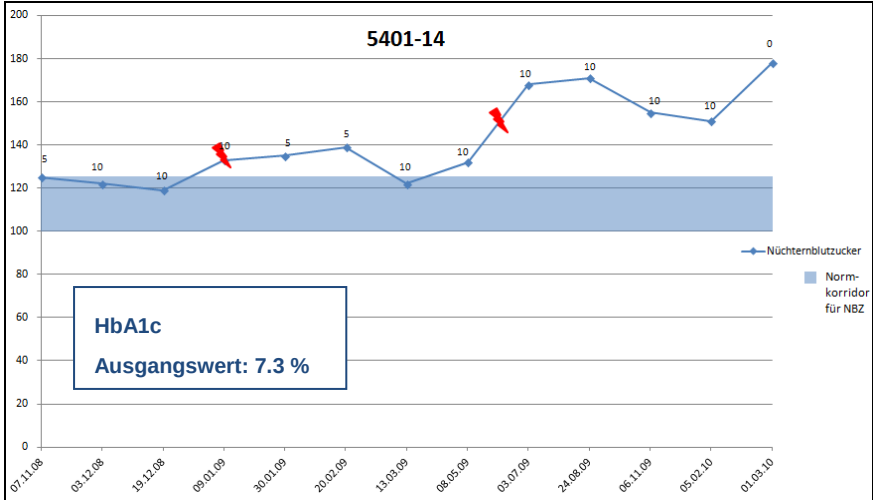
Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Blutzuckerwerte und bestätigte Hypoglykämien von Patient D1690C00004-4916-17  Quelle: (AstraZeneca, 2014) Der Patient (HbA_{1c}-Ausgangswert: 9.1%) zeigte einen starken Ab-	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fall des Nüchternblutzuckers bereits unter 10 mg Glipizid, wurde dann 9 Wochen nach Therapiestart bei einem NBZ von 233 mg/dl auf 20 mg Glipizid aufdosiert. Bei Erreichen des NBZ-Normkorridors traten die ersten bestätigten Hypoglykämien auf (3 Monate nach der letzten Dosiserhöhung auf 20 mg und 5 Monate nach Therapiebeginn). Nach der Dosisreduktion auf 10 mg stiegen die NBZ wieder stark an (bis zu 180 mg/dl). 2. Patienten, mit einem engen Therapiekorridor zeigen keine großen Veränderungen des Nüchternblutzuckers und werden oft nur bis 10 mg Glipizid aufdosiert respektive erhalten nur für eine sehr kurze Zeit 20 mg Glipizid um danach wieder zu 10 mg zurückzukehren. Hypoglykämien treten auch bei NBZ über dem Normkorridor auf (Abbildung 3).	

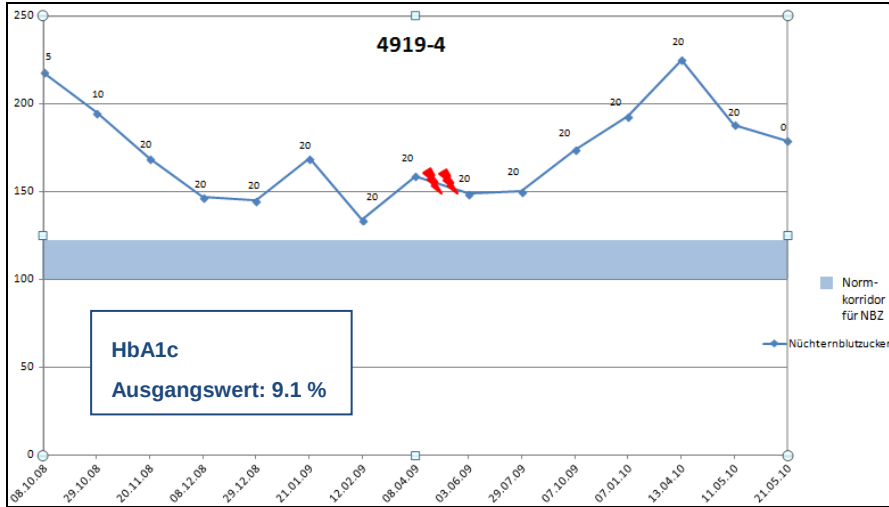
Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Blutzuckerwerte und bestätigte Hypoglykämien von Patient D1690C00004-5401-14  Quelle: (AstraZeneca, 2014) Der Nüchternblutzuckerwert war zu Beginn im normnahen Bereich (HbA_{1c} Ausgangswert: 7.3 %) und sank nur minimal unter der Do-	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sierung von 5 mg und 10 mg Glipizid. Die erste Hypoglykämie trat 1 Monat nach der Dosiserhöhung auf 10 mg Glipizid auf. Im Verlauf stiegen der NBZ über den Normkorridor (bis zu 170 mg/dl). Der Patient erhielt im restlichen Verlauf der Studie D1690C00004 nicht die höchste Glipiziddosierung; eine weitere Hypoglykämie auftrat bei anhaltend hohem NBZ zu den Visiten. 3. Ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten zeigte das Muster einer sporadischen bestätigten Hypoglykämie. Bei diesen Patienten traten tendenziell nur eine oder wenige Hypoglykämien auf, welche nicht durch den Therapie- und Blutzuckerlauf sondern durch externe Auslöser zu erklären sind. Es ist wahrscheinlich, dass bei diesen Patienten eine kurzfristige Veränderung der Lebensumstände (z. B. mehr Sport, Auslassen einer Mahlzeit, eine Stresssituation) zu dieser Hypoglykämie geführt hat (Abbildung 4).	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Blutzuckerwerte und bestätigte Hypoglykämien von Patient D1690C00004-5401-14  Quelle: (AstraZeneca, 2014) Der HbA_{1c} Ausgangswert lag bei 9.1 %. Der NBZ war zum Zeit-	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkt der Aufdosierung auf 20 mg Glipizid bei 169 mg/dl. Der NBZ erreicht auch unter dieser Glipiziddosierung zu keinem Zeitpunkt den Normkorridor. Zwei bestätigte Hypoglykämien traten 7 Monate nach Therapiestart und ca. 6 Monate nach der letzten Dosiserhöhung auf, wobei der NBZ zur Visite vor und nach den Ereignissen um die 150 mg/dl lag. Bei Betrachtung der einzelnen Patienten und deren Therapieverläufe wird erneut deutlich, dass sowohl der Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg als auch eine strenge/normnahe Blutzuckereinstellung <u>keinen entscheidenden Einfluss</u> auf die Ergebnisse der Studie D1690C00004 hatte. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie D1690C00004 sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin berücksichtigt werden. IQWiG Argumentation <i>Ergänzend ist anzumerken, dass das vorgegebene Blutzuckerziel sehr niedrig war (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl). Aktuelle Leitlinien empfehlen aufgrund der Studienergebnisse zur normnahen Blutzuckersenkung eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, und grundsätzlich sollen</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
S.23	<i>Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden.</i> Position AstraZeneca Die vom IQWiG angesprochenen individualisierten Langzeitzielwerte des HbA_{1c}-Werts haben primär nichts mit den Orientierungsgrößen des Nüchternblutzuckerwerts, welche für die Einstellung der Therapie genutzt werden zu tun. In der vom IQWiG zitierten Nationalen Versorgungsleitlinie steht der Range für die Erreichung des Nüchternblutzuckerwerts von 100-125 mg weiterhin als Empfehlung. Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 1059 658 1102">Indikator</th><th colspan="2" data-bbox="658 1059 1149 1102">Orientierungsgrößen der Therapieziele</th></tr> <tr> <td></td><th data-bbox="658 1102 898 1145">mg/dl</th><th data-bbox="898 1102 1149 1145">mmol/l</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 1145 658 1219">• Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)</td><td data-bbox="658 1145 898 1219">100-125</td><td data-bbox="898 1145 1149 1219">5,6-6,9</td></tr> </tbody> </table> Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Vorgeschlagene Änderung: Die Studie D1690C00004 sollte bei	Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele			mg/dl	mmol/l	• Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100-125	5,6-6,9	
Indikator	Orientierungsgrößen der Therapieziele										
	mg/dl	mmol/l									
• Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös)	100-125	5,6-6,9									

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin berücksichtigt werden. 1.3 Dosierung von Metformin Die XigDuo®-Fachinformation fordert keine regelhafte Aufdosierung auf 3.000mg Metformin als Voraussetzung für den Dapagliflozin/Metformin-Einsatz. IQWiG-Argumentation <i>Für die vorliegende Bewertung wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformin-Dosis von mindestens 1.700 mg täglich beschränkt, um die mit der Fixkombination erreichbaren Dosierungen abzubilden. Der pU argumentiert, dass damit auch eine angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis einer Metformin-Monotherapie bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung angenommen werden könne. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Grundsätzlich ist zwar davon auszugehen, dass das Problem durch die Beschränkung abgeschwächt wird. Dennoch sind auch in der verbleibenden Teilpopulation Patienten enthalten, deren Metformin-Dosis vor Studienbeginn reduziert wur-</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.23	de. Position AstraZeneca Die Metformin-Vortherapie erlaubt die Verwendung der Studie D1690C00004 in der Nutzenbewertung, weil: • Auch eine Reduktion der Metformin-Dosis bei Umstellung auf die Fixkombination von Dapagliflozin/Metformin möglich ist. <i>“Across the studies included in this submission, the range of Metformin doses allowed was 1500 mg/day to 3000 mg/day. The mean dose of open label Metformin ranged from 1800 mg/day to 2000 mg/day across all treatment groups, which conforms closely to the daily Metformin doses of the different formulations of the FDC product.” (European Medicines Agency (EMA), 2013)</i> • Die EMA die Studie im Rahmen der Erteilung der Zulassung entsprechend gewürdigt hat. • Die Hintergrunddosierung von Metformin im Glipizid-Studienarm mit der im Dapagliflozin-Studienarm vergleichbar ist.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Durch die Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformin-Dosis von mindestens 1.700 mg keine Patienten mit weniger als 50 % der maximal zugelassenen Metformin-Dosis in die Berechnungen für die Zielpopulation eingeschlossen werden. Das Label von Xigduo® lautet: Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle • bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird • in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden. Unter 4.2 wird weiter ausgeführt: • Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Xigduo® erhalten, die 10 mg Dapagliflozin entspricht, zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Metformin oder der Dosis, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. • Patienten, die von separaten Tabletten mit Dapagliflozin (Tagesgesamtdosis 10 mg) und Metformin auf Xigduo® umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Dapagliflozin und Metformin erhalten, die sie bereits einnehmen bzw. die Metformin-Dosis, die der therapeutisch angemessenen am nächsten kommt. Das heißt es ist gemäß Zulassung auch möglich in gewissem Rahmen die Metformin-Dosis zu reduzieren. Um zu gewährleisten, dass das Verständnis für die folgenden Argumente nicht am unterschiedlichen Verständnis der Begriffe scheitert, wird eine Definition vorangestellt: • Maximal zugelassene Dosis = die höchste Dosis, welche laut Fachinformation noch zugelassen ist.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Maximal empfohlene Dosis = die höchste Dosis, welche laut Fachleitlinien zur regulären Anwendung noch empfohlen ist. • Maximal tolerierbare Dosis = die höchste individuelle Dosis, welche von einem Patienten noch gut vertragen wird (= maximal verträgliche Dosis). Die Dosierung von 3.000 mg Metformin ist zwar die maximal zugelassene Dosis in Deutschland, aber dies ist keinesfalls der maximal tolerierbaren oder der maximal empfohlenen Dosis gleichzusetzen. Die maximal tolerierbare Dosis ist patientenindividuell und durch den behandelnden Arzt festzulegen. Alle randomisierte Patienten in der Studie D1690C00004 haben eine Dosis von 1.500-2.500mg Metformin täglich als begleitende Kombinationstherapie erhalten und hatten unter dieser Therapie einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzuckerwert (AstraZeneca, 2010). Im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformin-Dosis von mindestens 1.700 mg täglich beschränkt, um die mit der Fixkombination erreichbaren Dosierungen abzubilden. Die Dosierung von 3.000 mg Metformin erweist sich nur bei einem geringen Anteil Patienten als verträglich, sodass diese Dosierung selten eingesetzt wird. Die Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2009) unterstreicht dies, indem sie eine maximale Tagesdosis von 2.550 mg Metformin angibt und 3.000 mg mit Verweis	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	auf potenziell tödlich verlaufende Laktatazidosen nur zur vorübergehenden Anwendung empfiehlt. (Tabelle 6) Tabelle 6: Biguanide und Metformin, Dosierung, wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelinteraktionen und Kontraindikationen <table><tr><th colspan="5">Tabelle 9a: Orale Antidiabetika I. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)</th></tr><tr><th rowspan="2">Wirkstoff/-gruppe</th><th colspan="3">Dosierung (mg)</th><th rowspan="2">Wirkdauer (Std.)</th></tr><tr><th>Einzel-dosis</th><th>Einnahmehäufigkeit</th><th>Maximale Tagesdosis</th></tr><tr><td colspan="5">Biguanide</td></tr><tr><td>Metformin</td><td>500-1000</td><td>1-3</td><td>2550 (vorübergehend bis 3000)</td><td>> 24</td></tr></table> Auch das arznei-telegramm konstatiert (Arznei-Telegramm, 2001): "Höhere Dosierungen haben keinen nachgewiesenen zusätzlichen Nutzen, steigern aber das (dosisabhängige) Risiko lebensbedrohlicher Laktatazidosen." Die Deutsche Diabetes Gesellschaft nimmt in ihren evidenzbasierten Leitlinien 2009 zu Metformin-Dosierung wie folgt Stellung: „Für Metformin besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung, wie Garber und Mitarbeiter 1997 in einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie nachweisen konnten. Metformindosen zwischen 500 mg/Tag - 2.000 mg/Tag wurden an insgesamt 451 Patienten mit Typ 2 Diabetes analysiert. Die maximale effektive Met-	Tabelle 9a: Orale Antidiabetika I. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)					Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)	Einzel-dosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis	Biguanide					Metformin	500-1000	1-3	2550 (vorübergehend bis 3000)	> 24	
Tabelle 9a: Orale Antidiabetika I. Dosierung; wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Arzneimittelinteraktionen (IA) und Kontraindikationen (KI)																									
Wirkstoff/-gruppe	Dosierung (mg)			Wirkdauer (Std.)																					
	Einzel-dosis	Einnahmehäufigkeit	Maximale Tagesdosis																						
Biguanide																									
Metformin	500-1000	1-3	2550 (vorübergehend bis 3000)	> 24																					

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>formin-Dosis lag bei 2.000 mg/Tag, wobei bei einem Ausgangswert des HbA_{1c} von etwa 9 % eine Senkung des HbA_{1c} um bis zu 2 % und des Nüchternblutzuckers um 86 mg/dl im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden konnte. 60 % des maximalen hypoglykämischen Effektes von Metformin wurden bereits bei einer Dosis von 1.500 mg/Tag beobachtet. Eine Erhöhung der Metformin-Dosis von 2000 auf 3000 mg/Tag bringt nur eine weitere 5 %ige Senkung des Nüchternblutzuckers, während die Inzidenz der gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant ansteigt.“ (Matthaei, S et al., 2009)</i> Dieses bestätigt sich durch die Betrachtung einzelner Patienten in der Studie D1690C00004. Insgesamt 48 Patienten haben eine maximal verträgliche Metformin-Dosis von 2.550 mg bzw. 14 Patienten eine von 3.000 mg zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erreicht. Keiner dieser Patienten hatte eine ausreichende Blutzuckereinstellung gehabt, sonst wären sie nicht für die Studienaufnahme geeignet gewesen. In keinem dieser Fälle hat sich durch die Reduktion der Metformin-Dosis (50 mg in 48 Fällen; 500 mg in 14 Fällen) der HbA_{1c}-Wert in den Wochen zwischen der Studienaufnahme und dem Therapiebeginn verändert. Eine Dosisreduktion von 50 mg ist irrelevant und eine Dosissteigerung wäre weder für die Patienten, die 2.550 mg erhielten, noch für die, die 3.000 mg erhielten möglich gewesen weil 2.550 mg schon die maximal verträgliche Dosis war und höhere Dosierung als 3.000 mg nicht zugelassen sind. Darüber hinaus gehende Dosisreduktionen von Metformin gab es nicht. Warum IQWiG nicht hinreichend nachvollziehen kann,	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können, ist absolut nicht ersichtlich. Es ist richtig, dass auf Grundlage der Studie D1690C00004 keine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin +/- 3.000 mg Metformin getroffen werden kann. Es ist jedoch möglich für die Kombination von Dapagliflozin und einer mit der Fixdosis erreichbaren, sowie maximal tolerierbaren - und gemeinhin üblichen - Dosis von mindestens 1.700 mg bis 2,500mg Metformin festzustellen. Dieses geht zwar mit einer Verringerung der Zielpopulation einher, berührt allerdings die Feststellung eines medizinischen Zusatznutzens in keiner Weise. IQWiG Argumentation <i>[...] 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.</i> Position AstraZeneca Diese Behauptung ist falsch. Kein einziger der im XigDuo®-Dossier dargestellten Patienten, hatte eine Metformin-Dosierung die weni-	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.23	ger als 50 % der maximal zugelassenen Dosis beträgt. Wie bereits vom IQWiG festgestellt wurde, fand eine Einschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformin-Dosis von mindestens 1.700 mg täglich statt. Somit mag der vom IQWiG angegebene Anteil Patienten, welche weniger als 1.500 mg Metformin pro Tag erhalten haben, auf die gesamte Studienpopulation zutreffen, nicht jedoch auf die im Dossier dargestellte Zielpopulation. Die mit den Zulassungsbehörden gemeinsam abgestimmte Hintergrunddosierung von Metformin im Glipizid-Studienarm ist mit der im Dapagliflozin-Studienarm vergleichbar. Eine vergleichende Bewertung von Dapagliflozin vs. Glipizid ist aus methodischen Gründen daher zulässig, da das Anwendungsschema von Metformin in beiden Studienarmen identisch ist. Vorgeschlagene Änderung Die Studie D1690C00004 sind aus Sicht von AstraZeneca für die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin geeignet und sollten in die Bewertung über einen medizinischen Zusatznutzen im betreffenden Anwendungsgebiet von Dapagliflozin/Metformin herangezogen werden.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	2. Bewertung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens 2.1. Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin IQWiG-Argumentation <i>Mit Ausnahme der Endpunkte HbA_{1c}-Veränderung, Blutdrucksenkung, Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Die Endpunkte HbA_{1c} und Blutdrucksenkung stuft der pU selbst als Surrogatendpunkte ein. Zur Einschätzung der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16 [11]). Der pU hat für die vorliegende Bewertung keine neuen relevanten Argumente zur Berücksichtigung dieser Endpunkte geliefert.</i> Position AstraZeneca Die Ergebnisse der Studie D1690C00004 zeigen für die Zielpopulation anhand patientenrelevanter Endpunkte einen medizi-	Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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. 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 HbA_{1c}-Wert über 6,5%;

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	nischen Zusatznutzen für Dapagliflozin/Metformin allein im Vergleich zu Glipizid+Metformin. Dapagliflozin/Metformin verursacht bei vergleichbarer Blutzuckereinstellung und statistisch signifikanter wie auch klinisch relevanter Gewichts- und Blutdruckreduktion weniger Hypoglykämien. Gleichzeitig ist die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse nicht im Vergleich zu Glipizid+Metformin nicht erhöht (Tabelle 7). Tabelle 7: Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte in der Zielpopulation der Studie D1690C00004 <table><tr><th>Endpunkt</th><th></th><th colspan="2">Dapagliflozin/Metformin</th><th colspan="2">Glipizid+Metformin</th><th></th></tr><tr><th></th><th>Woche</th><th>N</th><th>(SE)</th><th>N</th><th>(SE)</th><th>MWD(SE) [95%-KI]</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>HbA_{1c}-Änderung im Vergleich zur Baseline (%)</td><td>208</td><td>66</td><td>-0,26 (0,10)</td><td>64</td><td>-0,19 (0,10)</td><td>-0,07 (0,14) [-0,34; 0,21]</td></tr><tr><td>Systolische Blutdruck-veränderung im Vergleich zur Baseline (mmHg)</td><td>208</td><td>68</td><td>-5,76 (1,09)</td><td>64</td><td>0,20 (1,13)</td><td>-5,97 (1,57) [-9,08; -2,86]*</td></tr><tr><td>Gewichtsverände-</td><td>208</td><td>68</td><td>-3,94</td><td>64</td><td>0,98</td><td>-4,92 (0,72)</td></tr></table>	Endpunkt		Dapagliflozin/Metformin		Glipizid+Metformin				Woche	N	(SE)	N	(SE)	MWD(SE) [95%-KI]								HbA _{1c} -Änderung im Vergleich zur Baseline (%)	208	66	-0,26 (0,10)	64	-0,19 (0,10)	-0,07 (0,14) [-0,34; 0,21]	Systolische Blutdruck-veränderung im Vergleich zur Baseline (mmHg)	208	68	-5,76 (1,09)	64	0,20 (1,13)	-5,97 (1,57) [-9,08; -2,86]*	Gewichtsverände-	208	68	-3,94	64	0,98	-4,92 (0,72)	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 sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥1700 mg Metformin täglich erhalten haben. Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungs-
Endpunkt		Dapagliflozin/Metformin		Glipizid+Metformin																																								
	Woche	N	(SE)	N	(SE)	MWD(SE) [95%-KI]																																						
HbA _{1c} -Änderung im Vergleich zur Baseline (%)	208	66	-0,26 (0,10)	64	-0,19 (0,10)	-0,07 (0,14) [-0,34; 0,21]																																						
Systolische Blutdruck-veränderung im Vergleich zur Baseline (mmHg)	208	68	-5,76 (1,09)	64	0,20 (1,13)	-5,97 (1,57) [-9,08; -2,86]*																																						
Gewichtsverände-	208	68	-3,94	64	0,98	-4,92 (0,72)																																						

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	rung im Vergleich zur Baseline (kg)			(0,50)		(0,52)	[-6,33; -3,50]	schritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid
		Wo- che	N	N/n (%)	N	N/n (%)	OR [95%-KI]	
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien (alle)	208	201	9 (4,5)	193	109 (56,5)	0,04 [0,02; 0,07]*	
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien (bestätigt)	208	201	2 (1,0)	193	40 (20,7)	0,04 (0,01; 0,16)*	
	Anzahl Patienten mit Hypoglykämien (schwer)	208	201	0	103	2 (1,0)	0,19 [0,01; 3,98]	
	Anzahl Patienten mit einer Gewichtsreduktion ≥5 %	208	198	30 (15,1)	189	9 (4,5)	5,45 [2,21; 13,41]*	
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	208	201	179 (89,1)	193	167 (86,5)	1,27 [0,69; 2,32]	
	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	208	201	39 (19,4)	193	43 (22,3)	0,84 [0,52; 1,37]	
	Anzahl Studienabbrüche aufgrund	208	201	16 (8,0)	193		0,84 [0,42;	

Stellungnehmer: AstraZeneca

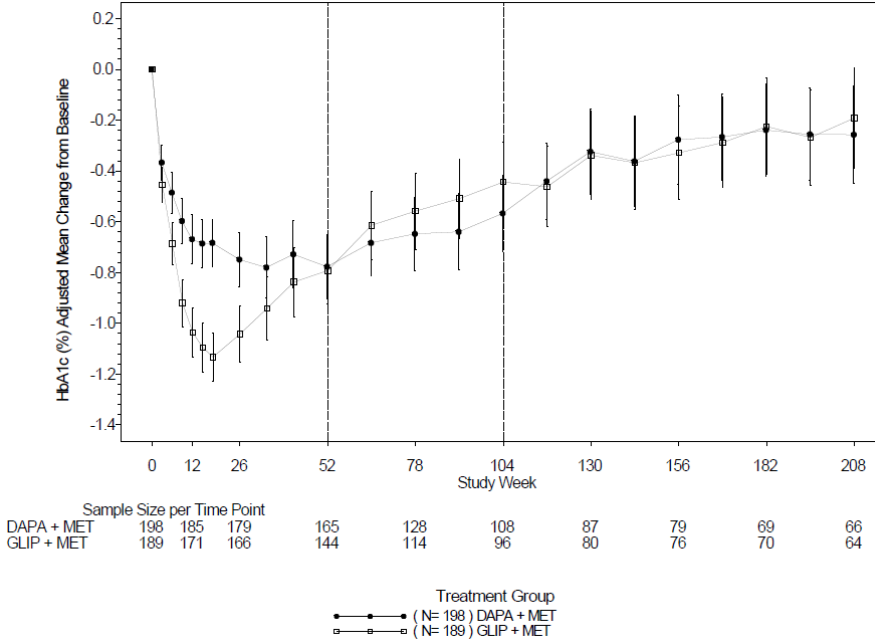
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	unerwünschter Ereignisse					18 (9,3)	1,70]	(Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch
	* = Signifikante Unterschiede Aus den Ergebnissen der Studie D1690C00004 kann für Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin aus folgenden Gründen ein patientenrelevanter medizinischer Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A „Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin allein“ für die Zielpopulation abgeleitet werden: a) Effektive Blutzuckerkontrolle Es konnte gezeigt werden, dass sich unter Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid+Metformin das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemessen anhand desHbA_{1c}-Wertes, statistisch nicht signifikant unterschied (Tabelle 7). Für Glipizid+Metformin wurde der typische Verlauf der Sulfonylharnstoff-Kurve beobachtet - ein kurzer schneller Abfall mit einem anschließenden stetigen Anstieg der HbA_{1c}-							

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Werte besonders im ersten Jahr (Abbildung 5).	im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation ⁵² zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation ³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationen

⁵² Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

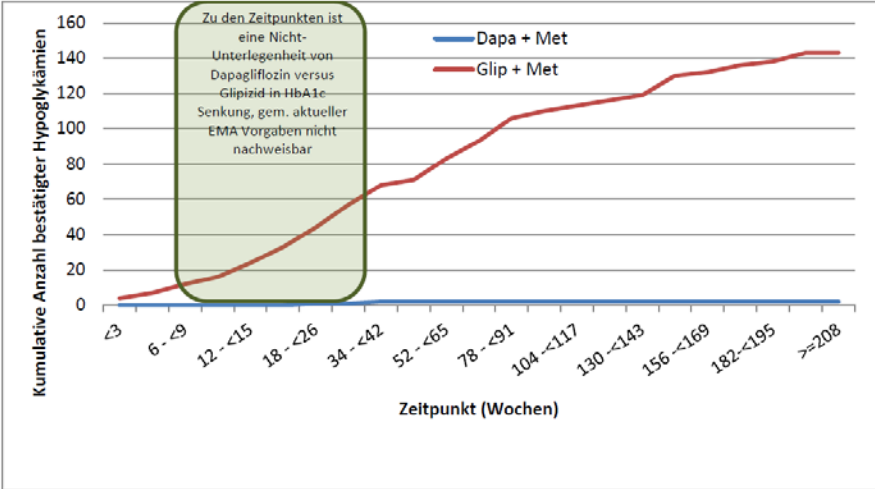
Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 5: HbA_{1c}-Kurvenverlauf Studie D1690C00004, Dapagliflozin+Metformin vs. Glipizid+Metformin	onsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc aus-

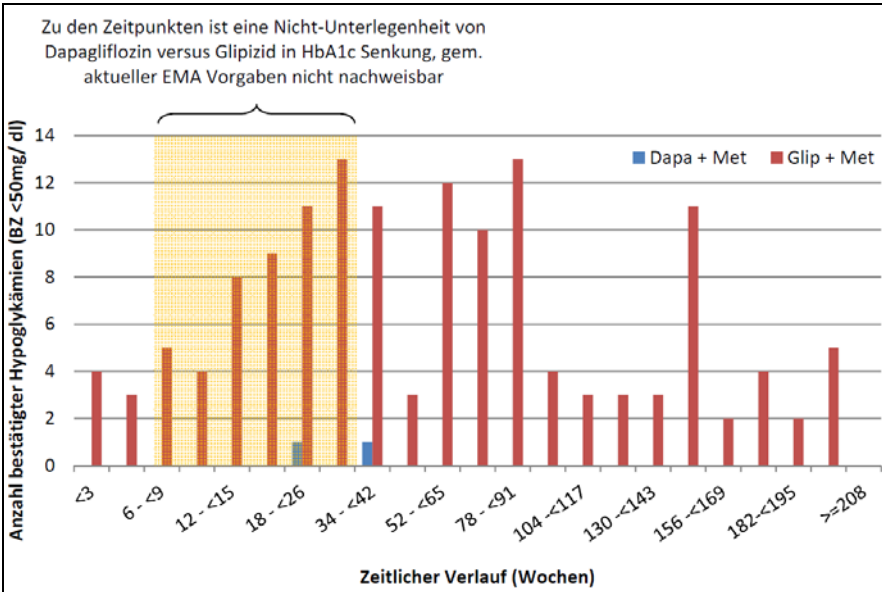
Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) Vermeidung von Hypoglykämien Es konnte gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger effektiver Blutzuckerkontrolle die Hypoglykämierate unter Dapagliflozin/Metformin statistisch signifikant geringer als bei Glipizid+Metformin war (Tabelle 7). Es traten keine schweren Hypoglykämien oder Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie auf, wohingegen 1 % (2 Patienten) der Glipizid+Metformin-behandelten Patienten schwere Hypoglykämien hatten und 5 dieser Patienten (2,6 %) die Studie aufgrund einer Hypoglykämie abbrachen. Dapagliflozin reduzierte die Anzahl der Hypoglykämien auf ein Zehntel, wobei die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Blutzucker Cut-off</i>: 50 mg/dL) nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern im gesamten Verlauf von 4 Jahren unter Glipizid+Metformin um ein Vielfaches häufiger auftraten als unter Dapagliflozin/Metformin (Abbildung 6, Abbildung 7). • 77 % der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Blutzucker Cut-off</i>: 50 mg/dL) unter Glipizid+Metformin traten NACH der 18-wöchigen Titrationsphase auf. • 30 % der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Blutzucker Cut-off</i>: 50 mg/dL) unter Glipizid+Metformin	gewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformindosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation⁵³ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-

⁵³ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	traten zwischen Woche 9 und Woche 34 auf. Eine Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin vs. Glipizid ist in Bezug auf eine HbA_{1c}-Senkung unter Berücksichtigung aktueller diesbezüglicher methodischer EMA-Vorgaben nicht nachweisbar. Daher sind ca. 70 % der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (<i>Blutzucker Cut-off: 50 mg/dL</i>) auf den unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Substanzen und nicht auf eine stärkere Blutzuckersenkung zurückzuführen.  Abbildung 6: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker	)Analysen • der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie • der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären • nach dem HbA_{1c}-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) • der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≤50 mg/dL) unter Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid+Metformin kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulierte Anzahl Ereignisse)  Abbildung 7: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dL) unter Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid+Metformin im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (Anzahl Ereignisse)	Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt konnte über 4 Jahre hinweg eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verminderung der Häufigkeit von Hypoglykämien bei adäquater Langzeitblutzuckerkontrolle gezeigt werden, was eine bedeutsame Verringerung klinisch relevanter Nebenwirkungen und somit einen Hinweis für einen beträchtlichen medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin darstellt.	HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung⁵⁴ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den

⁵⁴ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c) Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme Es konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Glipizid+Metformin an Gewicht zunehmen, während unter Dapagliflozin/Metformin das Gewicht statistisch signifikant reduziert wird, wobei der Patientenanteil mit einer Gewichtsreduktion von mindestens 5 % auch statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (Tabelle 7) war. Die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Aktuelle Leitlinien (z. B. NVL) definieren die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als ein wichtiges Therapieziel.(Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)	einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird. 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Die EMA definiert Gewichtszunahme als eine unerwünschte Nebenwirkung von Medikamenten für die Behandlung von Typ 2-Diabetes mellitus und setzt voraus, dass die neuen Substanzen keine Gewichtszunahme hervorrufen sollten. <i>A new glucose-lowering agent should preferably show a neutral or beneficial effect on parameters associated with cardiovascular risk (e. g. body weight, blood pressure, lipid levels)..... Weight gain is frequent in diabetic patients trying to implement intensive glucose control. The evolution of body weight will also be taken into account in the global evaluation of the efficacy and safety, particularly in type 2 diabetic patients.</i> • Eine systematische Literaturrecherche belegt, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben (= direkte Patientenrelevanz) (Systematische Literaturrecherche: Embase, 258 Treffer, 5 davon relevant) (Arnardottir,AH et al., 2012; Bogelund,M et al., 2011; Khan,H et al., 2009; Matza,LS et al., 2007; Mohamed,A, 2012) • Das IQWiG hat seinerseits im Rahmen der Nutzenbewertung Exenatide und der Glitazone die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt identifiziert.(IQWiG, 2007; IQWiG, 2008) • In der Literatur wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität bei übergewichtigen	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Typ 2-Diabetikern diskutiert.(Lean,ME et al., 1990; Logue,J et al., 2013; Sjöström,L et al., 2012; Williamson,DF et al., 1995) Eine ausführliche Darstellung dieser Gründe mit Angabe von Referenzen ist unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga[®] vom 05.04.2013 zu entnehmen.(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2013) Insgesamt konnte über 4 Jahre hinweg eine Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme und damit eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine patientenrelevante Vermeidung von Nebenwirkungen also ein Hinweis auf einen geringen medizinischen Zusatznutzen gezeigt werden. d) Stärkere Senkung des Blutdrucks Es konnte gezeigt werden, dass der systolische und diastolische Blutdruck zur Woche 52 unter Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin stärker gesenkt wurde, wobei im weiteren Studienverlauf die Reduktion des systolischen Blutdrucks weiterhin statistisch signifikant größer war. Der diastolische Blutdruck wies einen gleichgerichteten Trend auf, jedoch ohne statistisches Signi-	In Placebo-kontrollierten Studien wurde unter Dapagliflozin eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese⁵⁵, beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

⁵⁵ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fikanzniveau zu erreichen (Tabelle 7). Die stärkere Senkung des Blutdrucks ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung aus den folgenden Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Ein erhöhter Blutdruck steht im Zusammenhand mit kardialen sowie zerebrovaskulären Ereignissen, Nephropathie, Retinopathie, Mikroalbuminurie und Proteinurie. • >80 % aller Typ-2-Diabetes-Patienten in Deutschland leiden gleichzeitig an Bluthochdruck.(Bramlage,P et al., 2010) weshalb eine antihypertone Therapie in den medizinischen Leitlinien empfohlen wird.(Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013) Eine ausführliche Darstellung dieser Gründe mit Angabe von Referenzen ist unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga® vom 05.04.2013 zu entnehmen. Insgesamt konnte über 4 Jahre hinweg eine stärkere Senkung des Blutdrucks und damit eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome, also ein Hinweis auf einen geringen medizinischen Zusatznutzen gezeigt werden.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	e) Kein Schadenpotenzial durch unerwünschte Ereignisse Es konnte gezeigt werden, dass sich die Anzahl von unerwünschten Ereignissen (UE ohne nicht-schwerwiegende Hypoglykämien), schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen aufgrund Unerwünschter Ereignisse, Todesfällen sowie kardialen Ereignissen und Erkrankungen des Nervensystems zwischen den beiden Behandlungsoptionen statistisch nicht signifikant unterschied. Anzeichen für Genital- oder Harnwegsinfektionen hingegen traten unter Dapagliflozin/Metformin statistisch signifikant häufiger auf. Diese waren jedoch mild oder moderat im Verlauf und konnten mit einer antimykotischen bzw. antibiotischen Standardtherapie behandelt werden. Da die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sich zwischen den Armen nicht unterscheidet, erwächst hieraus jedoch kein Schadenpotenzial.	Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen⁵⁶. Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika)⁵⁷ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostata Tumore)⁵⁸. Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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.

⁵⁶ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

⁵⁷ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

⁵⁸ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung Anerkennung der genannten Endpunkte als patientenrelevant und damit des Hinweises auf einen beträchtlichen medizinischen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Glipizid+ Metformin auf Grundlage der Studie D1690C00004.	
S.13	2. Bewertung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens 2.2. Anwendungsgebiet B: Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin mit Insulin IQWiG-Argumentation <i>Zur Bewertung der Fragestellung B Dapagliflozin/Metformin plus Insulin legt der pU 3 randomisierte placebokontrollierte Studien vor (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019). Diese Studien hat der pU ebenfalls zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dapagliflozin [7] vorgelegt. Alle 3 Studien sind für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulinthe-</i>	Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>rapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. So waren die Patienten beider Behandlungsarme in allen 3 Studien angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, d. h. weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie durften geändert werden.</i> Position AstraZeneca AstraZeneca sieht die Herausforderungen bei der Interpretation der vorgelegten Daten im Add-on Insulin-Segment, plädiert aufgrund der gesetzlichen Vorgaben zu einer Akzeptanz der Studien für die Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens unter Einschränkung der Ergebnissicherheit, weil: • Die Studie wurde vor Einführung des AMNOG geplant – eine Eskalation der Insulindosierung war auch im Vergleichsarm möglich • Das Design wurde mit der EMA im Detail abgestimmt • Die Ergebnisse belegen eine Patienten relevante Senkung der Insulindosis Studienplanung – in der Zwickmühle zwischen EMA und IQWiG	Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben. Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin geführt. Zu Beginn der Studie D1690C00004 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 AstraZeneca für die Bewertung eignen. Die Tatsache, dass in den bisherigen 10 Verfahren zu modernen, oralen Antidiabetika KEINE Studie im Add-on Insulin-Segment akzeptiert wurde, macht deutlich, dass es sich um ein systematisches Problem handelt. Relevanz des Studiendesigns der Add-on Insulin-Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung Die Studie D1690C00006 ist geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens, da eine Insulindosisanpassung während der ge-	treffen. Hierzu müsste die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulindosisanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulindosisanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulas-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	samten Studiendauer möglich war. 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 D1690C00006 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-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. Vorgeschlagene Änderung Die Studie D1690C00006 ist aus Sicht von AstraZeneca für die frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin geeignet und sollte in die Entscheidungsfindung über einen medizinischen Zusatznutzen in der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin mit Insulin herangezogen werden. Bewertung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens Eine Einsparung in der täglich verabreichten Insulindosis durch die	sungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin mit Insulin ist aus mehreren Gründen valide und patientenrelevant. Die tägliche Insulindosis war zu allen Zeitpunkten in der Kombinationstherapie Dapagliflozin/Metformin mit Insulin geringer als unter Insulin+Metformin. Der Unterschied zwischen den Studienarmen wurde zudem mit zunehmender Studiendauer größer (Mittelwertdifferenz [95 %-KI] IE: Studie D1690C00006: -8,79 [-19,80; 2,22]/ Studien D1690C00018/19: -0,15 [-1,92; 1,62]). Auch die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der täglichen Insulindosis ≥ 10 % war gegenüber Insulin+Metformin in der Studie D1690C00006 zu allen Messzeitpunkten und in den Studien D1690C00018/19 nach 52 Wochen größer (OR [95 %-KI]: Studie D1690C00006: 2,78 [0,70; 11,07] nach 104 Wochen/Studien D1690C00018/19: 1,39 [0,43; 4,51] nach 52 Wochen). Dies entspricht den Empfehlungen der NVL zur Kombinationstherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika: Diese sieht die Vorteile bei Kombination von Insulin mit Metformin und GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. SGLT-2-Inhibitoren unter anderem in einer Insulinsparung und weist in diesem Zusammenhang explizit auf das Problem der Gewichtserhöhung unter einer Therapie mit Insulin hin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013) verringerter Insulinverbrauch kann dazu beitragen, einer Erhöhung des Körpergewichts entgegenzuwirken.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in den Studien D1690C00006 und D1690C00018/19 eingeschlossenen Patienten wiesen vor der Teilnahme an der Studie D1690C00006 eine Erkrankungsdauer von durchschnittlich 12-14 Jahren auf und wurden seit durchschnittlich 3,6 Jahren mit Insulin behandelt. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten eine periphere Insulinresistenz aufweisen, welche in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas eine ursächliche Rolle für die Erkrankung spielen (Kellerer, M et al., 2011). Medikamente mit insulinunabhängigem Wirkmechanismus, die sowohl das Gewicht nicht erhöhen und ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweisen, bieten dabei im Vergleich zu bisherigen Antidiabetika (inklusive Insulin) eine Option sowohl den Insulinverbrauch zu reduzieren als auch der anhaltenden glykämischen Kontrolle. Die EMA erkennt in deren Leitlinien für die Entwicklung von Produkten zur Behandlung von Diabetes, die Insulindosisreduktion als patientenrelevant an: <i>“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}.”</i>(European Medicines Agency (EMA), 2012a)	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch der G-BA sieht die Verringerung des Insulinbedarfs als wünschenswert an (Hein,B, 2012): <i>„Metformin sollte wegen der belegten positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden.“</i> Zusätzlich kann eine Insulindosisreduktion auch eine Verringerung der Applikationshäufigkeit des Insulins bewirken, was die Patientenzufriedenheit positiv beeinflussen kann. Insgesamt stellt sich eine Insulineinsparung als valider und patientenrelevanter Endpunkt dar. Vorgeschlagene Änderung Anerkennung der Insulineinsparung als validen und patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin.	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 Insulineinsparung auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Verträglichkeitsaspekte von Dapagliflozin Anmerkung In Ergänzung der weiteren Verträglichkeitsaspekte, welche vom IQWiG unter 5.5 auf S. 48ff zitiert wurden: Im Zusammenhang mit einer Dapagliflozin-Behandlung ergab sich in den klinischen Studien, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, ins-gesamt kein erhöhtes Tumorrisiko (OR [95 %-KI]: 1,03 [0,71; 1,51] (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013). Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumorentitäten numerisch größer als 1 (Blase, Pankreas, Prostata, Brust) und für andere numerisch kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Für keines der Organsysteme ist das Risiko jedoch statistisch signifikant verändert	Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen⁵⁹. Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika)⁶⁰ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostata Tumore)⁶¹. Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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.

⁵⁹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

⁶⁰ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

⁶¹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

(30-Monats-Update, S. 89ff. im (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013).

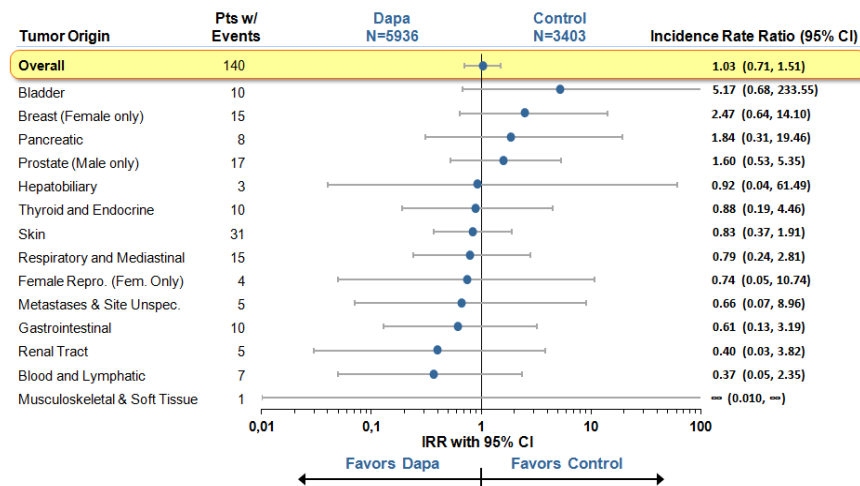


Abbildung 8: Malignancies by Tumor Type (all phase IIb and III, short term and long term)

Aus tierexperimentellen Daten ergab sich nach wiederholter Exposition kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität unter Dapagliflozin. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien, der kurzen Latenzzeit zwischen Wirk-

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stoffexposition und Tumordiagnose und des fehlenden plausiblen biologischen Zusammenhangs zwischen Dapagliflozin und den genannten Tumoren wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Bezüglich Blasentumoren ergibt sich anhand der neuen breiteren Evidenzlage folgende Erkenntnis: Alle 10 Fälle in den mit Dapagliflozin behandelten Patienten und auch der 1 Fall in der Kontrollgruppe traten innerhalb der ersten 2 Studienjahre auf. Die Diagnose oder erste klinische Anzeichen (Hämaturie) wurden für alle Fälle von Blasentumor außer einem in der Dapagliflozin-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate berichtet. Entgegen dem für eine direkt kausativ-wirkende Substanz zu erwartenden Muster, traten in den Studienjahren 2-4 keine weiteren Fälle von Blasentumoren auf. Entsprechend der Epidemiologie von Blasenkrebs waren Patienten fortgeschrittenen Alters, männlichen Geschlechts und Raucher betroffen (Abbildung 9).	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Blase beschleunigen.((Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013), S. 90ff.). Somit besteht zum aktuellen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Tumorrisiko unter einer Therapie mit Dapagliflozin/Metformin. Die beobachteten Harnwegs-und Genitalinfektionen, welche unter einer Therapie mit Dapagliflozin beobachtet wurden waren mild bis moderat und konnten mit einer antimykotischen bzw. -antibiotischen Standardtherapie behandelt werden. Bei den Harnwegsinfektionen handelte es sich ausschließlich um Infektionen des unteren Harnwegstraktes. Bei der Mehrheit der Patienten trat während der Studienteilnahme nur ein Ereignis auf. Es handelte sich also nicht um wiederkehrende Infektionen. Mit den entsprechenden Hygienemaßnahmen und Aufklärung der Patienten und Patientinnen können diesen Infektionen wirksam vorgebeugt werden.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.38	4. Angaben zur Zielpopulation von Dapagliflozin/Metformin IQWiG Anmerkung <i>Die Auswertung der Datenbank mit der Einschränkung der Zielpopulation nach Alter, Nierenfunktion und Tagesdosis von Metformin ist plausibel. Die Operationalisierung der Zielpopulation in der Indikation Dapagliflozin/Metformin ist ebenfalls plausibel. Dies gilt jedoch nicht für die Indikationen „Dapagliflozin/Metformin plus Insulin“ und „Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin“. In der Indikation „Dapagliflozin/Metformin plus Insulin“ operationalisiert der pU z. B. die GKV-Zielpopulation über die Annahme, dass eine Insulin-3er-Kombination (Insulin+2 OAD) Patienten gegeben werden muss, bei denen der Blutzucker mit Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird. Dagegen erscheint es dem Institut plausibel, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mit Insulin und Metformin ein weiteres blutzucker-senkendes Arzneimittel gegeben wird (siehe Dossierbewertung A12-18 [7]). Hierbei ist Metformin ein notwendiger Bestandteil der Insulin-3er-Kombination. Nichtsdestotrotz führt diese Annahme nicht zu einer wesentlich unterschiedlichen Größenordnung der Zielpopulation (81 420 für Insulin +2 OAD vs. 79 158 für Insulin+Metformin+OAD, siehe Tabelle 3-0 D auf Seite 41 Modul 3 B des Dossiers).</i>	Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position AstraZeneca Die Zielpopulation wurde immer nach der maximalen Patientenzahl ermittelt, in deren Therapie auf der jeweiligen Therapiestufe ein Bestandteil theoretisch durch die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin ersetzt werden könnte. Dies entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die Insulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren OAD erhalten. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Zielpopulation.	
	5. Kostenkalkulation • Herstellerrabatte nach § 130a SGB V sind bei den Kostenberechnungen für Insulin, Sulfonylharnstoffe 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 konservative Schätzung dar. • Die Kosten für die aufgrund des Therapieregimes mit Dapa-	Die Wirkstoffe Humaninsulin, Glibenclamid, Glimepirid und Metformin sind in entsprechende Festbetragsgruppen (Humaninsulin: „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2; Glibenclamid und Glimepirid „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2; Metformin: „Metformin“, Stufe 1) eingruppiert. Generische Produkte sind im Handel. Die Voraussetzungen nach § 130 a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die Berechnung eines Generikaabschlags sind somit erfüllt. Der G-BA berechnet in diesen Fällen die Kosten vereinheitlicht auf Basis des Festbetrags abzüglich der gesetzlichen

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.40	gliflozin/Metformin eingesparte Insulindosis sind zu Gunsten von Dapagliflozin/Metformin zu berücksichtigen IQWiG Anmerkung <i>Die Kostendarstellungen für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glimeclamid, Glimepirid) sowie Insulin sind unvollständig, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.</i> Position AstraZeneca Alle Angaben zu den Kosten wurden der Lauer-Taxe entnommen, da diese die maßgebliche Quelle bei der Abrechnung von Rezepten zulasten der GKV ist und die der GKV entstehenden Kosten bestimmt. Die Quellen wurden mit Zugriffsdatum dokumentiert. Die diesbezügliche Anmerkung des IQWiG ist daher nicht zutreffend. Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden anhand der für 2013 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2014). Für Arzneimittel mit Festbetrag nach § 35 oder § 35a SGB V gilt auf der Basis von § 130a Abs. 3 SGB kein Ab-	Abschläge. Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die 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 Fachinformation⁶² liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden 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 indikations-spezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwi-

⁶² Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlag nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsgeregelte Substanzen dennoch nach § 130a Abs. 3b ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. Gemäß Lauer-Taxe (Feld „Pflichtrabatt des Unternehmers“) sind 12 von 12 Präparaten mit dem Wirkstoff Glimepirid nicht rabattpflichtig (Anonym, 2014a)(Quelle: Lauer-Taxe 01.04.2014, Basis jeweils größte Packungsgröße für 2 mg-Tabletten). Auch für alle aufgefundenen Glibenclamid-Präparate (7 von 7 Präparaten) war kein Rabatt ausgewiesen (Anonym, 2014a)(Lauer-Taxe 01.04.2014, Basis jeweils größte Packungsgröße). Bei den Metformin-haltigen Produkten weisen nur 3 von 18 den Rabatt nach §130a SGB V aus (Anonym, 2014b). Ähnliches trifft auch auf die Insuline zu: die Rabatte gemäß § 130a wurden in der Mehrzahl der Fälle durch Preissenkungen abgelöst. Werden die größten Packungen der verschiedenen im Handel befindlichen Darreichungsformen von Humaninsulin und Mischinsulinen berücksichtigt, sind am 03.06.2014 20 von 33 Produkten <u>ohne</u> Rabatt nach § 130a SGB V gelistet (Anonym, 2014b). Zusammenfassend fällt für die überwiegende Mehrheit der in Frage kommenden Produkte kein Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V	schen 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.

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.40	an. Bei der Kostenberechnung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dieser Rabatt daher nicht anzurechnen. IQWiG Anmerkung <i>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.</i> Position AstraZeneca Bei der Darstellung der Kosten für Insulin im Nutzendossier zu Dapagliflozin/Metformin handelt es sich um eine 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 kostengünstigste jedoch die nicht größte Packung. Mittlerweile hat auch der G-BA die Kostenberechnung für Insulin in einem Beschluss beschrieben (Gemeinsamer Bundesausschuss	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39	(G-BA), 2014). Der G-BA gibt hier Jahrestherapiekosten für Insulin von 373,35 € bis 746,69 € an (die Spanne ergibt sich dabei aus zwei verschiedenen, körpertgewichtsbezogenen Dosierungen). Die im Nutzendossier von AstraZeneca beschriebenen 744,10 € - die sich an der DDD für Insulin orientieren - liegt hier innerhalb der angegebenen Spanne. IQWiG Anmerkung <i>Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (-3,91 I.E. für die Indikation Dapagliflozin/Metformin plus Insulin) von den Jahrestherapiekosten ab. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden, da die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht.</i> Position AstraZeneca Die Studie 1690C00006 ist als valider Beleg für die Insulindosisunterschiede zu berücksichtigen. Der Wortlaut der AM-NutzenV kann nicht dahingehend eingeschränkt werden, dass selektiv nur solche Kosten derjenigen medizinischen Zusatzleistungen Berücksichtigung fänden, die die Fach- und Gebrauchsinformationen explizit vorsehen. Diese Regelung fordert gerade nicht, dass sich die Kostenunterschiede aus der Fachinformation selbst ergeben müssen,	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sondern, dass „bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation“ entstehende Kostenunterschiede zu berücksichtigen sind. Wird Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen angewendet, entstehen geringere Kosten aufgrund der im Therapieregime mit Dapagliflozin/Metformin eingesparten Insulindosis. Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind diese Kostenunterschiede für die Feststellung der Kosten zu berücksichtigen. Hierbei handelt es sich folgerichtig 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. Die Kosten für die aufgrund des Therapieregimes mit Dapagliflozin/Metformin eingesparte Insulindosis (-3,91 IE) sind im Rahmen der Jahrestherapiekosten, wie bereits in Modul 3B dargestellt, zugunsten von Dapagliflozin/Metformin zu berücksichtigen.	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42	6. Angaben zur Qualitätsgesicherten Anwendung IQWiG Anmerkung <i>In Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll der pU Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Public Assessment Report (EPAR [13]) ergeben. Dabei verweist der pU darauf, dass ein Anhang IIb nicht vorliege. Diese Angaben sind im Abgleich mit den EPAR-Unterlagen nicht nachvollziehbar. Es liegt ein Anhang IIb vor, der die Angabe enthält, dass es sich um ein Arzneimittel handelt, das der Verschreibungspflicht unterliegt [14].</i> Position AstraZeneca Annex IIb ist Bestandteil des Quality Review Document (QRD). Das QRD ist als Anlage zum Durchführungsbeschluss der Kommission auf der Seite der Kommission und unter dem Begriff „EPAR - Product Information“ auf der Homepage der EMA veröffentlicht. Das Dokument wird mit der Stellungnahme eingereicht (Europäische Kommission).	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42	IQWiG Anmerkung <i>Der pU zitiert in Abschnitt 3.4.1 jeweils die Abschnitte 4.2 bis 4.5 der Fachinformation. Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich in anderen Abschnitten der Fachinformation befinden (z. B. Nebenwirkungen, Maßnahmen bei Überdosierung), werden vom pU an dieser Stelle nicht erwähnt.</i> Position AstraZeneca Angaben zu Nebenwirkungen und zu Maßnahmen bei Überdosierung werden in der Fachinformation beschrieben, die mit dem Nutzendossier eingereicht wurde. Die Angaben sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen werden dennoch im folgenden ergänzt: 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft <i>Zur Anwendung von Xigduo oder Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten, die mit Dapagliflozin behandelt wurden, haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und drit-</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel nicht empfohlen. Eine begrenzte Datenmenge deutet nicht darauf hin, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist. Tierstudien mit Metformin weisen nicht auf schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3). Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant sowie während der Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit diesem Arzneimittel zu behandeln, sondern Insulin anzuwenden, um den Blutzuckerspiegel so nah wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko für Missbildungen des Fötus im Zusammenhang mit abnormen Blutzuckerspiegeln zu senken. <i>Stillzeit</i> Ob dieses Arzneimittel oder Dapagliflozin (und/oder seine Metaboliten) in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/ Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gesäugten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen wer-	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>den. Dieses Arzneimittel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.</i> <i>Fertilität</i> <i>Die Wirkung dieses Arzneimittels oder von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität. In Bezug auf Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</i> 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen <i>Dapagliflozin und Metformin haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können.</i> 4.8 Nebenwirkungen	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Es wurde gezeigt, dass Xigduo mit gleichzeitig angewendetem Dapagliflozin und Metformin bioäquivalent ist (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Xigduo-Tabletten durchgeführt.</i> <i>Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen</i> <i>Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Dapagliflozin plus Metformin, klinischen Studien mit Dapagliflozin, klinischen Studien mit Metformin und nach Markteinführung identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	Tabelle 1. Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Dapagliflozin und schnellfreisetzendem Metformin und Daten nach Markteinführung^a <table><tr><th>Systemorganklasse</th><th>Sehr häufig</th><th>Häufig</th><th>Gelegentlich</th><th>Sehr selten</th></tr><tr><td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td><td></td><td>Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs^{b,c} Harnwegsinfektion^b</td><td>Vulvovaginaler Pruritus**</td><td></td></tr><tr><td>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td><td>Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin)^b</td><td></td><td>Volumenmangel^{**b,e} Durst**</td><td>Laktatazidose[§] Vitamin-B12-Mangel^{b,§}</td></tr><tr><td>Erkrankungen des Nervensystems</td><td></td><td>Geschmacksstörungen[§]</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td><td>Gastrointestinale Symptome[§]</td><td></td><td>Verstopfung**</td><td></td></tr><tr><td>Leber- und Gallenerkrankungen</td><td></td><td></td><td></td><td>Leberfunktionsstörungen[§] Hepatitis[§]</td></tr><tr><td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</td><td></td><td></td><td>Hyperhidrose**</td><td>Urtikaria[§] Erythem[§] Pruritus[§]</td></tr><tr><td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</td><td></td><td>Rückenschmerzen*</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</td><td></td><td>Dysurie* Polyurie^{*d}</td><td>Nykturie**</td><td></td></tr><tr><td>Untersuchungen</td><td></td><td>Dyslipidämie^{*f} Erhöhter Hämatokrit^g</td><td>Erhöhtes Kreatinin im Blut** Erhöhter Harnstoff im Blut**</td><td></td></tr></table> ^a Die Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die anhand von 24-Wochen-Daten (Kurzzeittherapie) ungeachtet einer glykämischen Rescue-Therapie ermittelt wurden, mit Ausnahme der mit § gekennzeichneten. Für diese basieren Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben auf Informationen der in der Europäischen Union verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale von Arzneimitteln mit Metformin. ^b Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen. ^c Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen z. B. folgende vordefinierte Standardbegriffe ein: vulvovaginale mykotische Infektion, Vaginalinfektion, Balanitis, Pilzinfektion im Genitalbereich, vulvovaginale Candidose, Vulvovaginitis, Balanitis Candida, genitale Candidose, Infektion im Genitalbereich, Infektion im Genitalbereich beim Mann, Penisinfektion, Vulvitis, bakterielle Vaginitis, Vulvaabszess. ^d Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Pollakisurie, Polyurie, erhöhte Urinausscheidung. ^e Volumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratation, Hypovolämie, Hypotonie. ^f Die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo: Gesamtcholesterin 1,4% versus -0,4%; HDL-Cholesterin 5,5% versus 3,8%; LDL-Cholesterin 2,7% versus -1,9%; Triglyzeride -5,4% versus -0,7%. ^g Mittlere Veränderungen des Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert betrugen 2,15% bei Dapagliflozin 10 mg versus -0,40% bei Placebo. ^h Eine Langzeittherapie mit Metformin wurde mit einer verminderten Resorption von Vitamin B12 in Verbindung gebracht, die in sehr seltenen Fällen zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastäre Anämie). ⁱ Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit treten meist zu Therapiebeginn auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. * Berichtet bei ≥ 2% der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen und ≥ 1% häufiger als unter Placebo. ** Berichtet bei ≥ 0,2% der Personen und ≥ 0,1% häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo, ungeachtet einer glykämischen Rescue-Therapie.	Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{b,c} Harnwegsinfektion ^b	Vulvovaginaler Pruritus**		Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b		Volumenmangel ^{**b,e} Durst**	Laktatazidose [§] Vitamin-B12-Mangel ^{b,§}	Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörungen [§]			Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Symptome [§]		Verstopfung**		Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen [§] Hepatitis [§]	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose**	Urtikaria [§] Erythem [§] Pruritus [§]	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen*			Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie* Polyurie ^{*d}	Nykturie**		Untersuchungen		Dyslipidämie ^{*f} Erhöhter Hämatokrit ^g	Erhöhtes Kreatinin im Blut** Erhöhter Harnstoff im Blut**		
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten																																																
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{b,c} Harnwegsinfektion ^b	Vulvovaginaler Pruritus**																																																	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b		Volumenmangel ^{**b,e} Durst**	Laktatazidose [§] Vitamin-B12-Mangel ^{b,§}																																																
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörungen [§]																																																		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Symptome [§]		Verstopfung**																																																	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen [§] Hepatitis [§]																																																
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose**	Urtikaria [§] Erythem [§] Pruritus [§]																																																
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen*																																																		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie* Polyurie ^{*d}	Nykturie**																																																	
Untersuchungen		Dyslipidämie ^{*f} Erhöhter Hämatokrit ^g	Erhöhtes Kreatinin im Blut** Erhöhter Harnstoff im Blut**																																																	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen und die Zusammenfassung des Sicherheitsprofils sind in der Fachinformation beschrieben. 4.9 Überdosierung <i>Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin und Laktat ist die Hämodialyse.</i> <u>Dapagliflozin</u> <i>Dapagliflozin zeigte bei gesunden Probanden keine Toxizität nach Einnahme von Einzeldosen von bis zu 500 mg (dem 50-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen). Diese Personen hatten über eine dosisabhängige Zeitspanne (mindestens 5 Tage für die 500-mg-Dosis) nachweisbar Glucose im Urin, ohne dass über Dehydratation, Hypotonie oder unausgeglichene Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war ähnlich wie unter Placebo. In klinischen Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes 2 Wochen lang 1-mal täglich Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) gegeben wurden, war die Hypoglykämie-Inzidenz geringfügig höher als unter Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.42	<i>Dehydration oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion. Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung eingeleitet werden.</i> <u>Metformin</u> <i>Eine starke Überdosierung oder die begleitenden Risiken von Metformin können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden.</i> IQWiG Anmerkung <i>In Abschnitt 3.4.4 der Module 3A bis 3C beschreibt der pU, die Inhalte des Risk-Management-Plans und benennt die identifizierten Risiken. In dieser Zusammenfassung fehlen jedoch die jeweiligen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung.</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Kapitel 3.4.4 des Nutzendossiers wurden die Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt, die im EPAR veröffentlicht sind. Alle weiteren Angaben zur Risikominimierung sind im European Risk Management Plan beschrieben, der Modul 5 beigelegt wurde. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	

Literaturverzeichnis

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol 2011; 64 (12): 1303-1310.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012a [Zugriff: 4.6.2014a]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
3. IQWiG. Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. IQWiG Bericht A12-11. 29.11.2012 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Saxagliptin/Metformin. 2.5.2013a [Zugriff: 4.6.2014a]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 Saxagliptin. 1.10.2013b [Zugriff: 4.6.2014b]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe. Zum 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 – Sitagliptin. 1.10.2013c [Zugriff: 4.6.2014c]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf.
7. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Forxiga (Dapagliflozin). 18.9.2012b [Zugriff: 4.6.2014b]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.
8. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Dapagliflozin+Metformin. 21.11.2013 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf.
9. Food and Drug Administration (FDA). NDA Approval. 2014 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/202293Orig1s000ltr.pdf.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. 2013 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14193/64270/64270.pdf>.

11. Scottish Medicines Consortium. Dapagliflozin 5 mg and 10 mg film-coated tablets (Forxiga). 7.12.2012 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dapagliflozan_Forxiga_FINAL_September_2012_amended_041012_for_website.pdf.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA and AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin + Metformin. Modul 4A. 3.2.2014 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-461/2014-02-03_Modul4A_Dapagliflozin-Metformin.pdf.
13. AstraZeneca. FDA Advisory Committee Recommends the Investigational SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Adults. 12.12.2013 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: <http://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/Article/20131212-fda-advisory-committee-recommends-dapagliflozin>.
14. Bristol-Myers Squibb Company. NCT00528879: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase 3 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone. 102-Week Short Term + Long Term Final Clinical Study Report (MB102014) [unveröffentlicht]. 8-10-2010.
15. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin+Metformin). 11-11-2013
16. Pfizer. Glibenese 5 mg Tabletten. 2007 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/86/0-15286.pdf>.
17. Pfizer. Full Prescribing Information Glucotrol® (glipizide) tablets. 2013 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=579>.
18. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. 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; 64 (12): 1619-1631.
19. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on Metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007; 9 (2): 194-205.
20. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA and AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Metforminhydrochlorid+Saxagliptin. Modul 4A. 14.11.2012 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-173/2012-11-14_Modul4A_Komboglyze.pdf.
21. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a. Sitagliptin/Metformin. Modul 4A. 26.3.2013 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-295/2013-03-26_Modul4A_Sitagliptin-Metformin.pdf.
22. 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.
23. AstraZeneca. Zusatzauswertungen Studie D1690C00004 [unveröffentlicht].

24. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf.
25. 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 [unveröffentlicht]. 16-9-2010.
26. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009 2009
27. Arznei-Telegramm. Arznei-Telegramm: Metformin (Glucophage U. A.): Bedenkliche Mängel in der Fachinformation. 2001 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://www.arznei-telegramm.de/html/2001_09/0109092_02.html.
28. Matthaëi 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; 117 (9): 522-557.
29. Arnardottir AH, Haaijer-Ruskamp. 2012. Agreement in Balancing Benefit and Risk of new Drugs between Patients and Regulators.
30. 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; 27 (11): 2175-2183.
31. Khan H, Coyle FM, Chowdhury TA. Patients' preference for subsequent therapy following secondary failure of Metformin and sulphonylurea. Pract Diab Int 2009; 26 (7): 282-284.
32. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Qual Life Res 2007; 16 (7): 1251-1265.
33. Mohamed A, Zhanga J, Johnsona F, Duprat Lomonb I, Malvoltib E, Townsend R, et al. The avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in sweden and germany: a patient preference study. Diabetes and Metabolism 2013; 39: 397-403.
34. IQWiG. Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. 17.9.2007 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
35. IQWiG. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05A. 26.11.2008 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
36. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990; 7 (3): 228-233.

37. Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. *Diabetes care* 2013; 36 (4): 887-893.
38. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307 (1): 56-65.
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; 141 (12): 1128-1141.
40. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA, AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga [unveröffentlicht]. 5-4-2013.
41. 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. *Cardiovascular diabetology* 2010; 9 (53): 1-14.
42. Kellerer M, Häring HU. Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2 Diabetes. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme; 2011. S. 68-78.
43. Hein B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht]. 19-1-2012.
44. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. Background Document Dapagliflozin BMS-512148 NDA 202293 [unveröffentlicht]. 4-11-2013.
45. Anonym. Lauer-Taxe Screenshots zur Preisinformation von Glibenclamid und Glimepirid [unveröffentlicht]. 1-4-2014a.
46. Anonym. Lauer Taxe Screenshots zur Preisinformation von Insulin und Metformin [unveröffentlicht]. 1-6-2014b.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. 14.11.2014 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.
48. Europäische Kommission. Quality Review Document. ANHANG 1. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. 2014 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140116127559/anx_127559_de.pdf.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014
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 zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch zu einem gesundheitspolitischen Problem werden kann (1). In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (2). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Diabetes mellitus Typ 2 (3). Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (4). Die Klasse der Gliflozine soll die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 erweitern. Als erster Vertreter wurde Dapagliflozin als Monopräparat (fehlender Zusatznutzen nach der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (5)) Ende 2012 in Deutschland in den Markt eingeführt, vom Hersteller zunächst vom Markt zurückgezogen und steht seit dem 1. Mai 2014 dem Markt wieder zur Verfügung. Dapagliflozin wird nun als Kombination mit Metformin auf den Markt gebracht. Dapagliflozin 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	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Plasmaglukosespiegel senkt. Dapagliflozin/Metformin ist zugelassen bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: • bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird, • in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird, • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Dapagliflozin zeigte in Kombination mit Metformin in den Zulassungsstudien eine stärkere Senkung des HbA_{1c} als Placebo mit Metformin. Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin/Metformin bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Daten zum Einfluss auf Mortalität und zur Langzeitsicherheit. Das Hypoglykämierisiko von Dapagliflozin/Metformin ist auf dem Niveau von Placebo/Metformin. In der Add-on-Therapie zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen oder Insulin weist Dapagliflozin/Metformin höhere Hypoglykämieraten als Placebo/Metformin auf. Bei mit Dapagliflozin/Metformin behandelten Patienten traten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo/Metformin) Genital- (6,6 % vs. 1,1 %) und Harnwegsinfektionen (4,8 % vs. 3,2 %) häufiger auf. Nierenfunktionsstörungen traten unter Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Placebo/Metformin häufiger	Der G-BA hat diese Argumente bei der Beschlussfassung berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf, wie auch durch Volumenmangel ausgelöste Blutdruckabfälle (1,2 % vs. 0,9 % bzw. 0,8 % vs. 0,4 %) (6;7). Für bösartige Blasen-tumoren lagen in den vorliegenden Zulassungsstudien bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten die Inzidenzraten pro 10.000 Patientenjahre höher (24,6–29,9) als unter Placebo/Metformin (4,3–5,9) (8). Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Risk Management Plans muss der Hersteller weitere Daten zur Beurteilung der Inzidenz von Tumoren vorlegen (7). Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hatte für Dapagliflozin im Jahr 2012 zunächst die Zulassung verweigert. Die FDA forderte die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können, bevor im Januar 2014 auf der Basis zusätzlicher neuer Daten die Zulassung erfolgte. Aufgrund des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses und bislang fehlendem Nachweis bzgl. der Reduktion klinisch relevanter Endpunkte sieht die AkdÄ die Kombination Dapagliflozin/Metformin bis auf weiteres als Reservepräparat in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten von Sulfonylharnstoffen, Dipeptidyl-Peptidase-Hemmern und/oder Insulin sowie Ineffektivität einer Kombinationstherapie aus zwei oralen Antidiabetika und/oder Insulin und wiederholter Teilnahme an einem strukturierten Patientenschulungsprogramm ist in Ausnahmefällen der Einsatz dieser Kombination in Erwägung zu ziehen (9).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG	<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. Endpunkte Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA_{1c}. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. In die Studien wurden auch Patienten mit HbA_{1c}-Werten unter 7,5 % eingeschlossen, bei denen eine weitere Intensivierung der Therapie keinen Nutzen zur Verminderung von Endpunkten erwarten lässt, sondern nur die Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere Hypoglykämien bei der Therapieintensivierung im Vergleichsarm mit Glipizid. Der HbA_{1c}-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt (10). Hierfür sind Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, mikrovaskulären Schäden und Gesamtmortalität notwendig. Vergleichstherapien	Kombination Dapagliflozin/Metformin: Die Studie D1690C00004 ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unter-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung 2.3., S. 10 IQWiG Dossierbewertung 2.3.2., S. 10 IQWiG Dossierbewertung 2.3.3., S. 11–12 Dossier Modul 4A, S. 90–92, Tab. 4-24	<u>Fragestellung A:</u> In zwei Studien zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei Patienten mit unzureichender Kontrolle unter Metformin wurde Dapagliflozin mit Placebo verglichen (11–13). <u>Fragestellung A 1:</u> Der pU legt keine Daten zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die AkdÄ folgt der Bewertung des IQWiG. <u>Fragestellung A 2:</u> In einer Studie, die vom pU zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei ungenügender Kontrolle unter Metformin vorgelegt wird, wurde Dapagliflozin mit Glipizid verglichen. Hypoglykämien waren unter der Kombination Dapagliflozin/Metformin deutlich geringer als unter Glipizid/Metformin. Dabei handelte es sich vorwiegend um nicht schwere Hypoglykämien. Dieser Unterschied war auch nach der initialen Titrationsphase nachweisbar. Glipizid steht aber auf dem deutschen Markt nicht zur Verfügung, deshalb gibt es keine vergleichenden Daten zu den in Deutschland im Markt befindlichen Sulfonylharnstoffen. Aus pharmakologischer und klinischer Sicht ist das in Deutschland verfügbare Glibenclamid dem	nehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. <i>Kombination Dapagliflozin/Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln:</i> Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre. <i>Kombination Dapagliflozin/Metformin mit Insulin:</i> Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier bewertung 2.4., S. 13–14 IQWiG Dossier bewertung 2.5., S. 15	Glipizid sehr ähnlich. Studien, welche die Hypoglykämierate unter Glipizid mit der von den in Deutschland im Markt befindlichen Sulfonylharnstoffen vergleichen liegen allerdings nicht vor. <u>Fragestellung B:</u> 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) verglichen wird (14;15). 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 nicht denen für die Insulintherapie (4). <u>Fragestellung C:</u> Da der pU zu dieser Fragestellung keine Daten vorlegt, schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG an.	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin führt dazu, dass Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Schadens von Dapagliflozin/Metformin nicht be-	Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wertet werden. Die AkdÄ weist darauf hin, dass für die Anwendung von Dapagliflozin ein erhebliches Schadenspotenzial besteht, insbesondere das vermehrte Auftreten von Genital- und Harnwegsinfektionen sowie von unerwünschten Blutdruckabfällen und Störungen der Nierenfunktion. Das potenzielle Risiko für Blasentumoren ist nicht hinreichend geklärt. Eine geringere Häufigkeit von vor allem leichten Hypoglykämien bei Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zu Dapagliflozin/Glipizid kann vor diesem Hintergrund und dem Fehlen von Daten zum Einfluss von Dapagliflozin/Metformin auf klinisch relevante Endpunkte keinen Zusatznutzen begründen.	Für die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.
	<u>Fazit</u> Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten und der Methoden des IQWiG stimmt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG (Fragestellungen A–C: Zusatznutzen nicht belegt) zu.	

Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M et al.: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.
2. 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.
3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 2, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 20.06.2012 B3, Berlin, 6. Juni 2013.
6. European Medicines Agency (EMA): Xigduo® - Dapagliflozin/Metformin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf. First published: 10. Februar 2014.
7. European Medicines Agency (EMA): Xigduo® - Dapagliflozin/Metformin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf. Procedure No EMEA/H/C/002672/0000 . Stand: 21. November 2013. First published: 10. Februar 2014.
8. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review for regulatory action (Forxiga – Dapagliflozin). Application number 202293Orig1s000: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf. 8. Januar 2014.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin). Neue Arzneimittel 2014-05 vom 28. April 2014.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Dapagliflozin BMS-512148: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM264314.pdf>. Stand: 19. Juli 2011.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	02.06.2014
Stellungnahme zu	Fixdosiskombination Dapagliflozin mit Metformin/Xigduo®
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

DDG-Stellungnahme zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung der Fixdosiskombination von Dapagliflozin mit Metformin

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung der Fixdosiskombination von Dapagliflozin mit Metformin aus formalen Gründen zu dem Ergebnis, dass es für diese Fixdosiskombination im Vergleich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff, einer Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin oder auch der Anwendung der Fixdosiskombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt (1).

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

Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Die DDG hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien eine schwere, potentiell tödliche Komplikation, unter SGLT2-Inhibitoren erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen (2,3). 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 (4), genauso ist dieses Therapieziel in der Nationalen Versorgungsleitlinie zum Typ 2 Diabetes verankert. Diesbezüglich verweist die DDG auf ihre vorangegangene Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin und zur Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zusatznutzen von Dapagliflozin (2,5).

Fixdosiskombinationen mit Metformin und anderen nicht hypoglykämisierenden Antidiabetika haben einen eindeutigen Patientennutzen und reduzieren die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten. Eine erhöhte Therapieadhärenz ist dadurch möglich (6). So hatte auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kürzlich für die Fixdosiskombination Metformin plus Saxagliptin und die Fixdosiskombination Metformin plus Sitagliptin einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) bei den Patienten gesehen, die mit Metformin nicht ausreichend behandelt waren (7,8).

Im Direktvergleich der Fixdosiskombination von Dapagliflozin mit Metformin einerseits und Metformin mit Glipizid andererseits lehnt das IQWiG eine genaue Beurteilung und Betrachtung ab, da die Metformindosis initial nicht bis zur maximalen Dosis austitriert worden sei. Die DDG folgt diesem Argument nicht, weil durch die Metformintitration vor der Randomisierung die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme sichergestellt wird. Nach Randomisierung waren die Metformindosierungen in beiden Studienarmen im Mittelwert gleich, so dass die Metformintitration keinen Einfluss auf die Glykämieparameter zu den Analysezeitpunkten nach 52, 104 und 208 hatte. Zudem ist die "maximale verträgliche Metformindosis" klinisch und wissenschaftlich nicht definierbar und als Zielparameter ungeeignet. Eine Studie zur Dosisabhängigkeit der Metforminwirkung zeigte, dass in den vorgelegten Vergleichsstudien mit 2000 mg/d bereits die maximal blutzuckerwirksame Dosis eingesetzt wurde (9). Aus diesem Grund wird in vielen internationalen Praxisempfehlungen auch 2000 mg/d als maximale Dosis für die Metformintherapie gesehen und nicht 3000 mg/d. (9,10).

In der gleichen Arbeit wird vom IQWiG die genauere Betrachtung der Studienergebnisse abgelehnt, da die Glipiziddosis nicht nach den Fachinformationen erfolgt sei. Die DDG kann

auch dieses Argument nicht akzeptieren, da das Studiendesign inklusive der Glipizid-Titration mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA abgestimmt war und sich nicht grundsätzlich unterschiedlich von den landesüblichen klinisch etablierten Titrationen dieses Sulfonylharnstoffs unterschied. Interessanterweise wurde in der Nutzenbewertung für Dapagliflozin als Monosubstanz die gleiche Vorgehensweise zur Glipizidtitration vom IQWiG nicht kritisiert (11).

Auch die Kritik des IQWiG an der Definition des Blutzuckerziels mit einer Nüchternplasmaglukose von <110 mg/dl weist die DDG zurück, da es sich hier um einen leitliniengerechten international akzeptierten Blutzuckerzielwert handelt (4,10).

Bezüglich der Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin verweist die DDG auch auf ihre Stellungnahme der IQWiG Nutzenbewertung von Dapagliflozin (5) und weist die Argumente des IQWiG entsprechend zurück.

Die DDG kritisiert ferner, dass das IQWiG sich in seinen Beurteilungen zu sehr auf die Fachinformationen bezieht und dabei wissenschaftliche und patientenrelevante Argumente außer Acht lässt.

Zusammenfassend ist zu kritisieren, dass das IQWiG wie bereits in seinen vergangenen sehr umstrittenen Nutzenbewertungen auf Grund praxisferner, formaler Kriterien keinen Zusatznutzen einer Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin erkennen kann. In diesem Zusammenhang sei auch noch einmal auf die Methodenkritik der 5 Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften am IQWiG Methodenpapier hingewiesen (12). Die DDG hofft, dass in die endgültige Entscheidung durch den G-BA auch die oben genannten Argumente und patientenrelevante Aspekte wie Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme mit einbezogen werden.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Die DDG hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien eine schwere, potentiell tödliche Komplikation, unter SGLT2-Inhibitoren erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen (2,3). 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 (4), genauso ist dieses Therapieziel in der Nationalen Versorgungsleitlinie zum Typ 2 Diabetes verankert. Diesbezüglich verweist die DDG auf ihre vorangegangene Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin und zur Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zusatznutzen von Dapagliflozin (2,5).	In der Gesamtschau der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergibt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden zu den einzelnen Patientengruppen wie folgt begründet: <u>Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</u> Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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 be-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rücksichtigt daher zur Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie D1690C00004. 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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben. Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichi-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weite-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation⁶³ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die indivi-

⁶³ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	duell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation⁶⁴ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Un-

⁶⁴ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen • der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie • der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären • nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) • der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag • der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Ziel-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung⁶⁵ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegen-

⁶⁵ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird. <u>Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</u> Für die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre. <u>Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</u> Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhal-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten haben. Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde in der zweiten Studiehälfte 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum ei-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.
Fixdosiskombinationen mit Metformin und anderen nicht hypoglykämisierenden Antidiabetika haben einen eindeutigen Patientennutzen und	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
reduzieren die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten. Eine erhöhte Therapieadhärenz ist dadurch möglich (6). So hatte auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kürzlich für die Fixdosiskombination Metformin plus Saxagliptin und die Fixdosiskombination Metformin plus Sitagliptin einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) bei den Patienten gesehen, die mit Metformin nicht ausreichend behandelt waren (7,8).	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV) sowie die Verringerungen von Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich eine erhöhte Therapieadhärenz aufgrund einer Reduktion der Tablettenlast auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.
Im Direktvergleich der Fixdosiskombination von Dapagliflozin mit Metformin einerseits und Metformin mit Glipizid andererseits lehnt das IQWiG eine genaue Beurteilung und Betrachtung ab, da die Metformindosis initial nicht bis zur maximalen Dosis ausstitriert worden sei. Die DDG folgt diesem Argument nicht, weil durch die Metformintitration vor der Randomisierung die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme sichergestellt wird. Nach Randomisierung waren die Metformindosierungen in beiden Studienarmen im Mittelwert gleich, so dass die Metformintitration keinen Einfluss auf die Glykämieparameter zu den Analysezeitpunkten nach 52, 104 und 208 hatte. Zudem ist die "maximale verträgliche Metformindosis" klinisch und wissenschaftlich nicht definierbar und als Zielparameter ungeeignet. Eine Studie zur Dosisabhängigkeit der Metforminwirkung zeigte, dass in den vorgelegten Vergleichsstudien mit 2000 mg/d bereits die maximal blutzuckerwirksame Dosis eingesetzt wurde (9). (9). Aus diesem Grund wird in vielen internationalen Praxisempfehlungen auch 2000 mg/d als maximale Dosis für die Metformintherapie gesehen und nicht 3000 mg/d. (9,10).	Siehe Ausführungen, Seite 191 ff.
In der gleichen Arbeit wird vom IQWiG die genauere Betrachtung der Studienergebnisse abgelehnt, da die Glipiziddosis nicht nach den	Siehe Ausführungen, Seite 191 ff.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fachinformationen erfolgt sei. Die DDG kann auch dieses Argument nicht akzeptieren, da das Studiendesign inklusive der Glipizid-Titration mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA abgestimmt war und sich nicht grundsätzlich unterschiedlich von den landesüblichen klinisch etablierten Titrationen dieses Sulfonylharnstoffs unterschied. Interessanterweise wurde in der Nutzenbewertung für Dapagliflozin als Monosubstanz die gleiche Vorgehensweise zur Glipizidtitration vom IQWiG nicht kritisiert (11).	
Auch die Kritik des IQWiG an der Definition des Blutzuckerziels mit einer Nüchtern-plasmaglukose von <110 mg/dl weist die DDG zurück, da es sich hier um einen leitliniengerechten international akzeptierten Blutzuckerzielwert handelt (4,10).	Siehe Ausführungen, Seite 191 ff.
Bezüglich der Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin verweist die DDG auch auf ihre Stellungnahme der IQWiG Nutzenbewertung von Dapagliflozin (5) und weist die Argumente des IQWiG entsprechend zurück.	Siehe Ausführungen, Seite 200 ff.
Die DDG kritisiert ferner, dass das IQWiG sich in seinen Beurteilungen zu sehr auf die Fachinformationen bezieht und dabei wissenschaftliche und patientenrelevante Argumente außer Acht lässt.	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.
Zusammenfassend ist zu kritisieren, dass das IQWiG wie bereits in seinen vergangenen sehr umstrittenen Nutzenbewertungen auf Grund praxisferner, formaler Kriterien keinen Zusatznutzen einer Kombinati-	Siehe Ausführungen, Seite 191 ff.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
onstherapie Dapagliflozin und Metformin erkennen kann. In diesem Zusammenhang sei auch noch einmal auf die Methodenkritik der 5 Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften am IQWiG Methodenpapier hingewiesen (12). Die DDG hofft, dass in die endgültige Entscheidung durch den G-BA auch die oben genannten Argumente und patientenrelevante Aspekte wie Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme mit einbezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14_07_dapagliflozin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.6010.html
2. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html>
3. 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
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 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). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96
5. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Dapagliflozin__DDG_13062013.pdf
6. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28(6): 969-977
7. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_BAnz.pdf
8. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf
9. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997; 103(6): 491-497
10. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2>
11. http://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html
12. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	06.05.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin Xigduo®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Mai 2014 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/Metformin (Xigduo®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden genannt: Zweifachtherapie Dapagliflozin/Metformin: →Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) plus Metformin Dreifachtherapie mit Insulin: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin: →Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Dreifachtherapie: Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin: →Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. Die EMA hat dem Wirkstoff Empagliflozin am 22.05.2014 die Marktzulassung für die Behandlung von Erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erteilt [2]. Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben werden. BI nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin/Metformin.	
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 an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, 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.	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Nach § 35a Abs.3 S.2 i.V.m. § 92 Abs.3a SGB V ist den nach diesen Vorschriften stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, bevor der G-BA über die Nutzenbewertung beschließt. Hierzu hat der G-BA die Nutzenbewertung auf seiner Internetseite zur schriftlichen und mündlichen Anhörung zu stellen (§ 7 Abs.4 Satz 1 i.V.m. Abs.3 Satz 2 AM-NutzenV). Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist damit ausschließlich die Nutzenbewertung, nicht aber die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingehenden Stellungnahmen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 angemerkt, sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWiG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre [3]. So hätte es anhand des Dossiers zu Dapagliflozin/Metformin 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 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	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen der Kombination Dapagliflozin/Metformin 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 Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8 Abs. 1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pU im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossier, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 220, Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-07, Version: 1.0, Stand: 12.05.2014 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-464/2014-05-15_Nutzenbewertung_Dapagliflozin-Metformin.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)
2. Entscheidung der Europäischen Kommission, verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm#EndOfPage> und Empagliflozin Produktinformation, verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)

5.5 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin Xigduo®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Mai 2014 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/Metformin (Xigduo®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1]. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Huminsulin (als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsuline), sowie als Ko-Marketing Partner von Boehringer Ingelheim für die Vermarktung des kürzlich zugelassenen SGLT-2 Inhibitors Empagliflozin, Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG, da eine Zulassung für Empagliflozin/Metformin ebenfalls in Planung ist. [2].	
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 an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Nach § 35a Abs.3 S.2 i.V.m. § 92 Abs.3a SGB V ist den nach diesen Vorschriften stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, bevor der G-BA über die Nutzenbewertung beschließt. Hierzu hat der G-BA die Nutzenbewertung auf seiner Internetseite zur schriftlichen und mündlichen Anhörung zu stellen (§ 7 Abs.4 Satz 1 i.V.m. Abs.3 Satz 2 AM-NutzenV). Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist damit aus-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	schließlich die Nutzenbewertung, nicht aber die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingehenden Stellungnahmen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 angemerkt, sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWiG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre [3]. So hätte es anhand des Dossiers zu Dapagliflozin/Metformin 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 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	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen der Kombination Dapagliflozin/Metformin 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 Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8 Abs. 1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 220, Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-07, Version: 1.0, Stand: 12.05.2014 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-464/2014-05-15_Nutzenbewertung_Dapagliflozin-Metformin.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)
2. Entscheidung der Europäischen Kommission, verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm#EndOfPage> und Empagliflozin Produktinformation, verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf (Abgerufen: 04.06.2014)

5.6 Stellungnahme der Janssen Cilag GmbH

Datum	5. Juni 2014
Stellungnahme zu	Fixkombination Dapagliflozin/Metformin – Xigduo®, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Rüdiger Sandtmann, Dr. med. Ursula Kleine-Voßbeck

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Janssen-Cilag entwickelt neue Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Das von Janssen-Cilag entwickelte und in Deutschland seit dem 15.3.2014 verfügbare Arzneimittel Canagliflozin (Invokana®) zählt ebenso wie Dapagliflozin zur Substanzklasse der SGLT-2-Inhibitoren. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Canagliflozin hat begonnen, die Veröffentlichung der Nutzenbewertung und der Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind auf den 16.6.2014 terminiert. Hieraus ergibt sich, dass Janssen-Cilag von der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) betroffen ist. Aus diesem Grund geben wir folgende Stellungnahme ab.	
Hintergrund Xigduo® wurde am 16.1.2014 von der Europäischen Union europaweit zur Behandlung des Typ 2 Diabetes zugelassen. Grundlage für diese Entscheidung war der von der European Medicines Agency erstellte öffentliche Beurteilungsbericht (European public assessment report [EPAR]) des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 21.11.2013 [1] Xigduo® ist eine Fixkombination aus den beiden Wirkstoffen Dapagliflozin und Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Es wird zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt, deren Glukose-Stoffwechsel mit Metformin allein nicht adäquat therapierbar ist, oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimit-	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
teln, sofern diese in Kombination mit Metformin keine angemessene glykämische Kontrolle gewährleisten. Xigduo® kann auch angewendet werden, um die Kombination von Dapagliflozin und Metformin – eingenommen in Form separater Tabletten – zu ersetzen.	
Stellungnahme Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In seiner Bewertung vom 12.05.2014 kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Therapie mit Dapagliflozin/Metformin in der Fixkombination und demzufolge auch keine Patientengruppen gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt [2]. Wir, die Janssen-Cilag GmbH, nehmen hiermit zu folgenden Punkten der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung: • niedriges Hypoglykämierisiko unter SGLT2-Hemmern • Blutdruckreduktion unter SGLT2-Hemmern • Gewichtsverlust unter SGLT2-Hemmern.	
Niedriges Hypoglykämie-Risiko Die Therapiesicherheit hängt im Falle von blutzuckersenkenden Arzneimitteln maßgeblich vom Risiko für Hypoglykämien ab [3].	Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinfor-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schon länger ist bekannt, dass schwere Hypoglykämien das Risiko für makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache und Demenz deutlich erhöhen [4]. Das relevante Hypoglykämie-Risiko insbesondere von Sulfonylharnstoffen wurde mehrfach in klinischen Studien sowie systematischen Reviews nachgewiesen [4-6]. Besonders hervorzuheben ist hierbei ein systematischer Review über 216 Studien, der für Sulfonylharnstoffe Hypoglykämieraten von bis zu 36 % gefunden hat [5]. Die 10-Jahres-Daten der United Kingdom Prospective Diabetes (UKPD) Studie belegten bei adipösen Diabetikern, die mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren, eine jährliche Hypoglykämie-Rate von 17.5% [7]. Holstein et al. konnten in Ihrer bevölkerungsbezogenen Studie in Deutschland sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien unter der Medikation mit lang-wirksamen Sulfonylharnstoffen nachweisen [8]. Die unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachteten Hypoglykämien widersprechen der gewünschten Therapiesicherheit von blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Darauf wird auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“	mation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. 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. Auch für Dapagliflozin/Metformin liegen Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor. Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat [8] des Stellungnehmers) 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hingewiesen. Langwirkende Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid können, zu schweren und lang anhaltenden Hypoglykämien führen [3]. Das Auftreten von Hypoglykämien kann bei manchen beruflichen Tätigkeiten andere Menschen oder den Menschen mit Diabetes selbst gefährden. Beispielhaft seien hier Arbeiten mit schwerem Atemschutz, Arbeiten mit Absturzgefahr, der Umgang mit Gefahrstoffen und die Berufsbilder des Piloten, LKW- und Busfahrers genannt [9]. Auch ein aktueller Leitfaden der Gesetzlichen Unfallversicherung für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf weist darauf hin, dass unter einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff Hypoglykämien möglich und dann oft lange anhaltend sind [9]. Demgegenüber geht von SGLT-2-Hemmern aufgrund des insulinunabhängigen Wirkmechanismus kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [10-19]. Die Studie NCT00660907 attestiert Dapagliflozin als Kombinationspartner von Metformin eine signifikante Senkung des Hypoglykämie-Risikos im Vergleich zum Sulfonylharnstoff Glipizid [11]. Auch ein kürzlich publizierter systematischer Review kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Kombination Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin durch eine reduzierte Hypoglykämie-Rate bei vergleichbarer HbA1c-Senkung auszeichnet	hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien⁶⁶ 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. Darüber hinaus wurden Patienten untersucht, die eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhielten oder eine Kombinationstherapie aus Insulin plus Sulfonylharnstoff, was somit nicht der hier erwähnten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) entspricht. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht untersucht.

⁶⁶ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[20]. <i>Die derzeit verfügbaren Daten hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien durch das Wirkprinzip der SGLT2-Hemmung in Mono- und Kombinationstherapien sprechen nach Überzeugung der Janssen-Cilag GmbH für einen beträchtlichen Zusatznutzen dieser Substanzklasse.</i>	
Blutdruck-Reduktion Bei mehr als 60 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist gleichzeitig ein erhöhter Blutdruck feststellbar [21]. Arterielle Hypertonie vervierfacht das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern. Nach heutigem Stand des Wissens wird eine maßvolle Blutdrucksenkung auf Werte < 140/85 mmHg [21] oder < 140/80 mmHg [3] empfohlen. Die Studie NCT00660907 zeigte eine mittlere systolische Reduktion von -4.3 mmHg und eine mittlere diastolische Reduktion von -1.6 mmHg unter Dapagliflozin zusätzlich zu Metformin [11]. Dem	Die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die bereits Metformin erhalten und bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird. In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden⁶⁷. 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“⁶⁸.

⁶⁷ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf

⁶⁸ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014; EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stehen ein gleichbleibender mittlerer systolischer Druck und eine Reduktion des mittleren diastolischen Drucks um -0.4 in der mit Glipizid und Metformin behandelten Gruppe gegenüber [11]. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um bis zu 7,2 mmHg wird in weiteren Publikationen zu Dapagliflozin und weiteren SGLT-2-Hemmern berichtet [18,19,22,23]. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes benennt die Senkung des Blutdrucks auf Werte < 140/80 mmHg als Orientierungsgröße – dies im Hinblick auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [3]. Dass eine Senkung des Blutdrucks mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden ist, konnte auch in der FEVER-Studie gezeigt werden. Hier war die Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 142 auf 138 mmHg mit einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert [24].	Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese⁶⁹, eine Gewichtsreduktion⁷⁰ und ein geringeres Auftreten nicht-schwerer Hypoglykämien⁷¹ beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen⁷². Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika)⁷³ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatatumore)⁷⁴. Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, zum Risiko für maligne Tumore und zum generellen Sicherheitsprofil

⁶⁹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

⁷⁰ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84

⁷¹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

⁷² EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

⁷³ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

⁷⁴ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Vor dem Hintergrund der hohen Hypertonie-Prävalenz bei Typ 2 Diabetikern – so die Überzeugung der Janssen-Cilag GmbH – ist eine maßvolle Senkung des Blutdrucks, wie sie von SGLT-2-Hemmern sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin ausgeht, als Zusatznutzen anzuerkennen.</i>	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.
Gewichtsverlust Von einer Reduktion des Körpergewichts gehen signifikante positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus: Eine Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie zeigte, dass bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Verbesserung von Glykämie, Blutdruck, Triglyceriden und HDL-Cholesterin eng mit dem Ausmaß des Gewichtsverlusts nach einem Jahr verknüpft ist (P-Wert < 0.0001) [25]. Damit bestätigt sich, dass eine moderate Gewichtsreduktion um 5–10 % bei Menschen mit Typ 2 Diabetes und Adipositas eine signifikante, klinisch relevante Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren bewirkt. Die Höhe der Gewichtsreduktion nach einem Jahr stand in deutlicher Relation zu Verbesserungen des Blutdrucks, der glykämischen Kontrolle und, abgesehen vom LDL-Cholesterin, der Blutfette [25]. Eine mit der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren auch in der Kombination mit Metformin assoziierte Gewichtsreduktion wurde durch eine Vielzahl von Studien belegt [18-20,26,27]. In der Stu-	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 Gewichts-zunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die NCT00855166 wurden Patienten, deren Blutglukose mit einer Metformin-Monotherapie nicht adäquat zu kontrollieren war, zusätzlich mit Dapagliflozin oder Plazebo behandelt. Nach 102 Wochen zeigten die mit dem SGLT-2-Hemmer therapierten Patienten eine signifikante mittlere Gewichtsreduktion von 4,54 kg [28]. In einer 12-wöchigen Studie mit Patienten, die mit Metformin oder einer Kombination von Metformin und einem Insulinsekretagogon nicht adäquat einstellbar waren, bewirkte zusätzlich eingesetztes Dapagliflozin eine Gewichtsreduktion von 1.58%, wohingegen in der Placebogruppe eine Gewichtszunahme von 0.62% zu beobachten war [27]. In einem systematischen Review zu den Effekten von Dapagliflozin als Kombinationspartner von Metformin, der sechs Studien umfasste, wurde eine relative Differenz von -2.74 kg (Dapagliflozin im Vergleich zu DPP-4 Inhibitoren) und -4.67 kg (Dapagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff) gesehen [20]. <i>Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse hält es die Janssen-Cilag GmbH für gerechtfertigt, die Gewichtsreduktion unter SGLT2-Inhibitoren als Zusatznutzen anzuerkennen.</i>	
Zusammenfassung Janssen-Cilag geht mit der Auffassung des IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu der Fixkombination des SGLT-2-Hemmers Dapagliflozin mit Metformin nicht konform. Ein eindeutiger Zusatznutzen der SGLT-2-Hemmung ergibt sich zunächst aus den im	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleich zu Sulfonylharnstoffen sehr niedrigen Hypoglykämieraten. Einen weiteren Zusatznutzen stellen die günstigen Effekte auf den Blutdruck und das Körpergewicht dar – beides Faktoren, die zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos beitragen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Xigduo. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf 2013
2. IQWiG-Berichte – Nr.220. Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 12.05.2014. Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-464/2014-05-15_Nutzenbewertung_Dapagliflozin-Metformin.pdf (zuletzt aufgerufen am 3. Juni 2014)
3. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf
4. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
5. 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
6. Gabriely I, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
7. 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
8. 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
9. Rinnert K. Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf. Broschüre des Ausschuss „Arbeitsmedizin“ der Gesetzlichen Un-fallversicherung. 2012
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Strojek K, Yoon KH, Hrubá 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
15. 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
16. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2012;72:2289-2312

17. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. pii: S0168-8227(14)00098-9. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.014. [Epub ahead of print]. Diabetes Res Clin Pract 2014
18. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:453-467
19. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:313-327
20. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014;16:433-442
21. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-3087
22. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. J Am Soc Hypertens 2014;8:330-339
23. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012;9:117-123
24. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500-1508
25. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1481-1486
26. Jabbour SA, Whaley JM, Tirmenstein M, et al. Targeting renal glucose reabsorption for the treatment of type 2 diabetes mellitus using the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. Postgrad Med 2012;124:62-73
27. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. Diabetes Technol Ther 2014;16:137-144
28. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. doi: 10.1111/dom.12189. [Epub ahead of print]. Diabetes Obes Metab 2013

5.7 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	14.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin (Xigduo)
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 Ehrevorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrevorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) einen Zusatznutzen in Abrede. Demgegenüber sind die Autoren der vorliegenden Stellungnahme davon überzeugt, dass ein Zusatznutzen für diese Fixkombination besteht und die Begründung des IQWiG in Teilen nicht nachvollziehbar ist. Einen Zusatznutzen sehen die Autoren insbesondere mit Blick auf das niedrige Hypoglykämierisiko sowie die Reduktion von Blutdruck und Körpergewicht [1-13]. Diese Vorteile der Diabetesbehandlung mit SGLT-2-Hemmern wurden für die Monotherapie wie auch für die Dualtherapie mit Insulin und Glimepirid [1-7,14], sowie mit Metformin [14,15] gezeigt. Zum wiederholten Male schließt das IQWiG relevante Studien von einer Nutzenbewertung aus. Statt Studiendaten wissenschaftlich zu bewerten, verlegt sich das Institut auf formale Argumente. Doch dieser Argumentation ist zu widersprechen.	
Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin Für diese Fragestellung wurde die Studie D1690C00004 [2] vorgelegt. Die Entscheidung des IQWiG, diese Studie von der Nutzenbewertung auszuschließen, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Das IQWiG führt als Erklärung für diese Einschätzung die „nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin/Metformin) als auch im Kontrollarm (Glipizid plus Metformin)“ an. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da die Rahmenbedingungen dieser Zulassungsstudie mit der Europäischen Zulassungsbehörde ab-	Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gestimmt und von dieser genehmigt waren. Das IQWiG führt an, dass eine Nüchtern-Blutglukjose < 110 mg/dl, die in der Studie als Ziel vorgegeben war, zu niedrig sei. Diese Einschätzung steht im Gegensatz zu den Leitlinien der US-amerikanischen und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, die Werte zwischen 70 mg/dl und 130 mg/dl als Zielblutzucker angeben [16,17]. Mit seiner Einschätzung widerspricht das IQWiG auch dem G-BA, der am 2.5.2013 im Nutzenbewertungsverfahren zu Komboglyze® (Fixkombination Saxagliptin mit Metformin) einen Nüchtern-Blutzucker von > 110 mg/dl als Wert „im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird“ bezeichnete.	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. 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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstär-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben. Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation¹⁸ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 festge-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legt. Eine Dosissenkung auf 2500 mg Metformin fand nach diesem Schema grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis >2500 mg statt. Teilweise wurde somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen a) der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie b) der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären c) nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) d) der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration e) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag f) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teil-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	population, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%²¹. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Da-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird.
Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin Bei der Bewertung von Dapagliflozin/Metformin als Kombinationspartner von Insulin moniert das IQWiG das Design der vorgelegten Studien D1690C00006 [18], D1690C00018 [19] und D1690C00019 [20]. Der Argumentation des IQWiG, dass durch ein generelles Verbot der Anpassung der Insulintherapie in diesen Studien eine Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin plus Insulin nicht möglich sei, vermögen die Autoren dieser Stellungnahme nicht zu folgen. Ganz im Gegenteil: Eine Anpassung der Basistherapie mit Insulin würde es unmöglich machen, die beobachteten Effekte korrekt der Add-on-Therapie oder der Basistherapie zuzuordnen. Zweifel an der Argumentation des IQWiG ergeben sich auch aus der Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 144, 29.11.2012). Dort hatte das IQWiG eine Vergleichsstudie mit Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin abgelehnt, weil die Dosis des Sulfonylharnstoffs auf Basis der Blutzuckerwerte angepasst worden war. Nach Auffassung der Autoren der vorliegenden Stellungnahme wäre es wünschenswert, wenn sich das IQWiG um mehr Stringenz in seiner Argumentation bemühen würde.	Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass Dapagliflozin in den Studien D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019 auch als Kombinationspartner von Insulin die für SGLT-2-Hemmer charakteristischen Vorteile, wie eine Reduktion des Gewichts, des Blutdrucks und des HbA1c, nachweisen konnte [18-20]. Deshalb ist der Ausschluss der genannten Studien wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.	(eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben. Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Da-

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.
Therapiesicherheit Besonderes Gewicht bei der Beurteilung von SGLT-2-Hemmern kommt dem Aspekt der Therapiesicherheit zu. Ein geringes Hypoglykämie-Risiko spielt hier eine zentrale Rolle. Es wurde gezeigt, dass schwere Hypoglykämien das Risiko für makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache und Demenz deutlich erhöhen [21]. Besonders bei Sulfonylharnstoffen wurde ein relevantes Hypoglykämie-Risiko mehrfach nachgewiesen [21-23]. Ein systematischer Review berichtet über Hypoglykämieraten von bis zu 36 % unter Sulfonylharnstoff-Therapien [22]. In Deutschland nimmt die Anzahl schwerer Hypoglykämien unter der Medikation mit langwirksamen Sulfonylharnstoffen zu [24]. In der United Kingdom Prospective Diabetes (UKPD) Studie wurde eine jährliche Hypoglykämie-Rate von 17.5% bei adipösen Diabetikern gesehen, die eine Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid erhielten [25]. Von Dapagliflozin und SGLT-2-Hemmern hingegeben geht im	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. Auch für Dapagliflozin/Metformin liegen Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor. Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat [8] des Stellungnehmers) 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

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeinen kein Hypoglykämie-Risiko aus [1-9,26]. Besonders anzuführen sind hierbei die Studie NCT00660907, welche sogar eine Senkung des Hypoglykämie-Risikos im Vergleich zu Glipizid zeigte [2], sowie ein systematischer Review. Dieser Review attestierte Dapagliflozin bei einer Basistherapie mit Metformin eine reduzierte Hypoglykämie-Rate im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen [15]. Nach Überzeugung der Autoren der vorliegenden Stellungnahme stellt das mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen assoziierte Hypoglykämie-Risiko ein schwer wiegendes Problem im klinischen Alltag dar. Auch in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ wird auf das Hypoglykämie-Risiko hingewiesen, vor allem langwirkende Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid können lang anhaltende Hypoglykämien (bis zu 72 Stunden) verursachen [17]. Dem steht das niedrige Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit SGLT-2-Hemmern gegenüber. Daraus ergibt sich ein eindeutiger Zusatznutzen der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin.	mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien⁷⁵ 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. Darüber hinaus wurden Patienten untersucht, die eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhielten oder eine Kombinationstherapie aus Insulin plus Sulfonylharnstoff, was somit nicht der hier erwähnten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) entspricht. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht untersucht.
Blutdrucksenkung Von großer Bedeutung für die Frage nach einem Zusatznutzen erscheint aus unserer Sicht auch der Aspekt der Blutdrucksen-	Die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die bereits Metformin erhalten und bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen

⁷⁵ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kung. Eine Hypertonie ist bei Typ 2 Diabetikern mit einer Inzidenz von mehr als 60% zu beobachten [27]. Dapagliflozin und weitere SGLT-2-Hemmer zeigten in mehreren Studien eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um bis zu 7,2 mmHg [9,12,26,28]. Vor dem Hintergrund, dass arterielle Hypertonie das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern vervierfacht, wird bei dieser Patientengruppe eine Blutdrucksenkung auf < 140/85 mmHg oder auch < 140/80 mmHg empfohlen [17,27]. Die Daten der FEVER-Studie zeigen eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Verbindung mit einer Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 142 auf 138 mmHg [29]. Die Nationale Versorgungs-Leitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes bezieht sich in ihrer Empfehlung eines Blutdruckziels < 140/80 mmHg explizit auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [17]. Vor dem Hintergrund der hohen Hypertonie-Prävalenz bei Typ 2	Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird. In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden⁷⁶. 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“⁷⁷. Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese⁷⁸, eine Gewichtsreduktion⁷⁹ und ein geringeres Auftreten nicht-schwerer Hypoglykämien⁸⁰ beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeig-

⁷⁶ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf

⁷⁷ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014; EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

⁷⁸ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

⁷⁹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84

⁸⁰ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diabetikern und des damit verbundenen erhöhten kardiovaskulären Risikos ist der Blutdruck-reduzierende Effekt durch Dapagliflozin/Metformin zweifellos als Zusatznutzen einzuschätzen.	ten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen⁸¹. Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika)⁸² adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostatatumore)⁸³. Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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.
Gewichtsreduktion Einen weiteren Zusatznutzen stellt nach unserer Überzeugung die mit der Anwendung von Dapagliflozin/Metformin korrespondierende Gewichtsreduktion dar, die durch mehrere Studien belegt wurde [9,14,15,26,30]. In einer 12-wöchigen Studie mit nicht adä-	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

⁸¹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

⁸² EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

⁸³ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
quat eingestellten Patienten führte die Anwendung von Dapagliflozin – zusätzlich zu Metformin oder Metformin plus Insulin eingesetzt – zu einer Gewichtsreduktion von 1.58%; in der Placebogruppe hingegen war eine Gewichtszunahme von 0.62% zu verzeichnen [30]. Die Studie NCT00855166 schloss Patienten ein, deren Blutglukose mit einer Metformin-Monotherapie nicht adäquat zu kontrollieren war. Diese Patienten erhielten als Add-on Therapie Dapagliflozin oder Placebo. Eine signifikante mittlere Gewichtsreduktion von 4,54 kg war nach 102 Wochen bei den Patienten, die Dapagliflozin erhielten, sichtbar [31]. Weiterhin ist ein systematischer Review über sechs Studien hervorzuheben. Dieser Review zeigte eine relative Differenz von -2.74 kg (Dapagliflozin im Vergleich zu DPP-4 Inhibitoren) und -4.67 kg (Dapagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff) [15]. Generell werden durch eine Reduktion des Körpergewichts signifikante positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen. Gerade bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist das Ausmaß des Gewichtsverlusts mit einer signifikanten Verbesserung der Glykämie, des Blutdrucks, der Triglyceride und des HDL-Cholesterins verknüpft. Dies ist das Ergebnis einer Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie [32]. Wieder ist es wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG diesen Zusatznutzen ignorieren bzw. in Abrede stellen kann.	Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen.
Abschließend bleibt zu bedauern, dass Patienten mit Diabetes in Deutschland erneut eine wichtige Innovation vorenthalten werden	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
soll. Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme kritisieren, dass das IQWiG der Fixkombination von Saxagliptin und Metformin aufgrund nicht nachvollziehbarer und fehlender wissenschaftlicher Kriterien einen Zusatznutzen für Patienten abspricht, nationale und internationale Leitlinien ignoriert und Patienten in Deutschland den Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie der Diabetes verwehrt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

References

1. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glyce-mic 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 dis-tribution 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, Hrubá 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. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. pii: S0168-8227(14)00098-9. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.014. [Epub ahead of print]. *Diabetes Res Clin Pract* 2014
9. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:453-467
10. Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther* 2014;36:84-100 e109
11. Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjostrom CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. doi: 10.1111/dom.12263. [Epub ahead of print]. *Diabetes Obes Metab* 2014
12. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330-339
13. Balakumar P, Sundram K, Dhanaraj SA. Dapagliflozin: Glucuretic action and beyond. *Pharmacol Res* 2014;82C:34-39
14. Jabbour SA, Whaley JM, Tirmenstein M, et al. Targeting renal glucose reabsorption for the treatment of type 2 diabetes mellitus using the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *Postgrad Med* 2012;124:62-73
15. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:433-442
16. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11-S66

17. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf
18. 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://clinicaltrials.gov/show/NCT00673231> [zuletzt aufgerufen: 26.05.2014]. 2010
19. D1690C00018: 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, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Verfügbar unter <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031680> [zuletzt aufgerufen: 26.05.2014]. 2011
20. 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://clinicaltrials.gov/show/NCT01042977> [zuletzt aufgerufen: 26.05.2014]. 2011
21. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
22. 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
23. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
24. 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
25. 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
26. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:313-327
27. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-3087
28. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012;9:117-123
29. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500-1508
30. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. Diabetes Technol Ther 2014;16:137-144
31. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes

mellitus inadequately controlled on metformin. doi: 10.1111/dom.12189. [Epub ahead of print]. Diabetes Obes Metab 2013

32. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1481-1486

5.8 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	05.06.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin Xigduo®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.02.2014 hat für Dapagliflozin/Metformin mit dem Handelsnamen Xigduo® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2014 die entsprechende „Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 Verfo des G-BA); Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin; 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 Unternehmen 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 wurde. 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) Einstufung vorgegebener Blutzuckerzielwerte.

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 vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die entsprechenden Indikationen an. Für die Indikationen B „Dapagliflozin/Metformin plus Insulin“ sowie C „Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin“ wird als zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin plus Metformin“ benannt. Es wird der Hinweis gegeben, dass auch eine Behandlung nur mit Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sei, wenn <i>„Metformin nicht ausreichend wirksam ist“</i>. Nach unserer Meinung deckt sich diese Definition nicht mit den Empfehlungen der Leitlinien. Metformin ist nach diesen (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. 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 vom IQWiG beschrieben wird, sondern vielmehr im ersten Schritt eine Kombinationstherapie unter Beibehaltung von Metformin anstreben. Dies kann auch die Kombi-	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 weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation (Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und Insulin oder Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin) ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nation 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 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 in Tabelle 5 abweichend von Tabelle 2 „Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam 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) Einstufung vorgegebener Blutzuckerzielwerte In den Abschnitten 2.1 auf Seite 5 unter „Ergebnisse Fragestellung A2“ und 2.3.3 auf Seite 11 bewertet das IQWiG den in der entsprechend vom pharmazeutischen Hersteller betrachteten Studie vorgegebenen Blutzuckerzielwert mit einer Nüchternplasmaglukose von <110 mg/dL als „<i>sehr niedrig</i>“. Eine normnahe Blutzuckersenkung solle dabei „<i>gemäß aktueller Leitlinien nur</i>	In der Studie D1690C00004 lag in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien emp-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden“.</i> Es wird die aktuelle Langfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes zitiert (2). In der Leitlinie wird bezüglich der Nüchtern-Plasmaglukose ein Zielwertkorridor von 100-125 mg/dL aufgeführt (siehe Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes, Seite 28 der Langfassung, Seite 24 der Kurzfassung). Der vom IQWiG als <i>sehr niedrig</i> bewertete Blutzuckerzielwert von 110 mg/dL liegt damit innerhalb und im mittleren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielwertkorridors. Auch der G-BA beschreibt in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Sitagliptin vom 1.10.2013 auf Seite 18 bezüglich der Studie P024 <i>„Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von ≥ 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird“.</i> Gerade Patienten, die bisher ausschließlich mit Metformin therapiert wurden und für die eine erste Therapieeskalation im Sinne einer Kombination bestehend aus Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikums angezeigt ist, weisen in der überwiegenden Zahl weniger Co-Morbiditäten sowie ein geringeres Alter auf, als dies bei Patienten in höheren Eskalationsstufen (und längerer Krankheitsdauer) der Fall ist. Das bedeutet, dass für die überwiegende Zahl der Patienten in der hier betrachteten Indikation sogar ein Blutzuckerzielwert im unteren Zielwertbereich gewählt werden	fohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%²¹. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dürfte (siehe NVL Langfassung, Seite 26 Tabelle A2 Abschnitt 2-2).	

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 Langfassung. Stand: 2014 April;
URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf (abgerufen am 2. Jun 2014).

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin, Xigduo®
Stellungnahme von	<i>Vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 15. Mai 2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) von AstraZeneca GmbH. Zur Bewertung stand die fixe Kombination Dapagliflozin/Metformin indiziert bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in den folgenden Indikationen: Dapagliflozin/Metformin: bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird. Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin: bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird. Für die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet, ohne dass ein Zusatznutzen als belegt angesehen wurde.	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA 1. Dapagliflozin/Metformin zVT: Sulfonylharnstoffe (Glimepirid od. Glibenclamid) plus Metformin zVT: Glipizid plus Metformin 2. Dapagliflozin/Metformin plus Insulin zVT: Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) 3. Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin zVT: Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Der Hersteller zieht eine direkt vergleichende Studie D1690C00004 gegenüber Glipizid plus Metformin heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie, die vom pU bereits für die Dossierbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt wurde. Erneut bewertet das IQWiG diese Studie und die zusätzlich vorgelegten Analysen	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur Studie als ungeeignet zur Nutzenbewertung. Dabei wird verwiesen auf die angeblich fehlende Eignung insbesondere durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin/Metformin) als auch im Kontrollarm (Glipizid plus Metformin). Die nicht zulassungskonforme Anwendung beider Therapien führe dazu, dass die beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar seien. Des Weiteren wird die fehlende individuell maximal tolerierbare Metformindosis bemängelt und das vorgegebene Blutzuckerziel als sehr niedrig moniert. In der Indikation in Kombination mit Insulin wurden vom Hersteller drei Studien zur Bewertung vorgelegt. Alle drei Studien wurden aufgrund einer fehlenden therapeutischen Optimierungsmöglichkeit als nicht geeignet eingestuft, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt wurde. In der dritten Indikation konnten keine Studien in der Literatursuche identifiziert werden, folglich wurde kein Zusatznutzen beansprucht und festgestellt.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (PD Dr. med. Andreas Barthel, MVZ Endokrinologikum Ruhr, Bochum) sowie eine Patientenvertreterin (Sabine Westermann, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Mei-	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 Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) (bei entsprechender Nicht-Einbindung siehe Ipilimumab) von externen Personen die Nutzenbewer-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nungsbildung 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.	tung 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 <i>Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin</i> Dapagliflozin wurde während der ersten 18 Wochen in Intervallen von 3 Wochen von 2.5mg bis auf 10mg hochtitriert, laut Fachinformation sei eine regelhafte tägliche Dosis von 10mg vorgesehen. Zudem wurde Glipizid titriert, was grundsätzlich der Zulassung entspricht, jedoch nach Auffassung des IQWiG nicht in den darin vorgegebenen Titrationsstufen. So wurde nicht schrittweise mit 2,5mg bzw. 5mg titriert, sondern bei Pateinten mit 10mg auf 20mg titriert. Rein formal betrachtet fehlt somit ein Schritt in der Titration. Der vfa ist allerdings der Auffassung, dass dieses Vorgehen hinsichtlich sei-	Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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 Sulfonyl-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nes Ergebniseinflusses vom IQWiG diskutiert werden sollte, ohne vorab die gesamte eingereichte Evidenz zu negieren. Wird eine Verzerrung der Ergebnisse unterstellt, zeigt zumindest die anfängliche Titration von Dapagliflozin potentiell einen Wirksamkeitsnachteil für die Kombination Dapagliflozin/Metformin in den ersten 18 Wochen. Zudem zeigen sich Inkonsistenzen in den Anti-Diabetika Bewertungen seitens des IQWiGs bezüglich der Akzeptanz der Metformindosis. Während im vorliegenden Verfahren bemängelt wird, dass die maximal tolerierbare Metformindosis nicht patientenindividuell bestimmt wurde, wird in anderen Verfahren mindestens 1500mg täglich als angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis angesehen. (Vorgangsnummer 2012-09-01-D-035, IQWiG Nutzenbewertung Linagliptin A12-11, S. 33)	harnstoff 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. 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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] mit Metformin) bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Ab-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation¹⁸ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsicht-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen a) der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie b) der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c) nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) d) der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration e) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag f) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag,

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%²¹. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann. In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Dapagliflozin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin</i> Zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin/Metformin 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 fachinformationskonforme 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 drei Indikationen gibt das IQWiG an, dass es keine Patientengruppen gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Nach Auffassung des vfa und den Prinzipien der evidenz-basierten Medizin folgend, muss auch in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Das Vorgehen rein formale Aspekte in den Vordergrund zu stellen für eine rigide formulierte Forschungsfrage mit festgesetzten Vergleichstherapien ist zu hinterfragen. Es	Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin er-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gilt auch die Position des IQWiG zu hinterfragen, inwieweit mit den Zulassungsstellen abgestimmte Festlegungen der Hersteller gegen die Dossier einreichende Hersteller wiederum 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. Ein pragmatischer Umgang mit der vorhandenen Evidenz aus in diesem Fall mehreren vorliegenden RCTs würde zu einem anderen Ergebnis führen und ist daher mehr als wünschenswert.	reichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben. Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme des Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e.V.

Datum	5. Juni 2014
Stellungnahme zu	Fixdosis-Kombination von Dapagliflozin mit Metformin
Stellungnahme von	Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme des BVND zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung der Fixdosis-Kombination von Dapagliflozin mit Metformin

Sehr geehrte Damen und Herren,

das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung der Fixdosiskombination von Dapagliflozin mit Metformin aus formalen Gründen zu dem Ergebnis, dass es für diese Fixdosiskombination im Vergleich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff, einer Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin oder auch der Anwendung der Fixdosiskombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum "keinen Beleg für einen Zusatznutzen" gibt (1).

Der BVND teilt diese Einschätzung in keinster Weise!

Aus Sicht des BVND gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen des SGLT2-Inhibitors Dapagliflozin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Der BVND hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien eine schwere, potentiell tödliche Komplikation, unter SGLT2-Inhibitoren erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen (2,3). 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 (4), genauso ist dieses Therapieziel in der Nationalen Versorgungsleitlinie zum Typ 2 Diabetes verankert. Diesbezüglich verweist der BVND auf seine vorangegangene Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin und zur Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Zusatznutzen von Dapagliflozin (2,5).

Fixdosiskombinationen mit Metformin und anderen nicht hypoglykämisierenden Antidiabetika haben einen eindeutigen Patientennutzen und reduzieren die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten. Eine erhöhte Therapieadhärenz ist dadurch möglich (6). So hatte auch der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kürzlich für die Fixdosiskombination Metformin plus Saxagliptin und die Fixdosiskombination Metformin plus Sitagliptin einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) bei den Patienten gesehen, die mit Metformin nicht ausreichend behandelt waren (7,8).

Im Direktvergleich der Fixdosiskombination von Dapagliflozin mit Metformin einerseits und Metformin mit Glipizid andererseits lehnt das IQWiG eine genaue Beurteilung und Betrachtung ab, da die Metformindosis initial nicht bis zur maximalen Dosis austitriert worden sei. Der BVND folgt diesem Argument nicht, weil durch die Metformintitration vor der Randomisierung die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme sichergestellt wird. Nach Randomisierung waren die Metformindosierungen in beiden Studienarmen im Mittelwert gleich, so dass die Metformintitration keinen Einfluss auf die Glykämieparameter zu den Analysezeitpunkten nach 52, 104 und 208 hatte. Zudem ist die "maximale verträgliche Metformindosis" klinisch und wissenschaftlich nicht definierbar und als Zielparameter ungeeignet. Eine Studie zur Dosisabhängigkeit der Metforminwirkung zeigte, dass in den vorgelegten Vergleichsstudien mit 2000 mg/d bereits die maximal blutzuckerwirksame Dosis eingesetzt wurde (9). (9). Aus diesem Grund wird in vielen internationalen Praxisempfehlungen auch 2000 mg/d als maximale Dosis für die Metformintherapie gesehen und nicht 3000 mg/d. (9,10).

In der gleichen Arbeit wird vom IQWiG die genauere Betrachtung der Studienergebnisse abgelehnt, da die Glipiziddosis nicht nach den Fachinformationen erfolgt sei.

Der BVND kann auch dieses Argument nicht akzeptieren, da das Studiendesign inklusive der Glipizid-Titration mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA abgestimmt war und sich nicht grundsätzlich unterschiedlich von den landesüblichen klinisch etablierten Titrationen dieses Sulfonylharnstoffs unterschied. Interessanterweise wurde in der Nutzenbewertung für Dapagliflozin als Monosubstanz die gleiche Vorgehensweise zur Glipizidtitration vom IQWiG nicht kritisiert (11).

Auch die Kritik des IQWiG an der Definition des Blutzuckerziels mit einer Nüchtern-Plasmaglukose von <110 mg/dl weist der BVND zurück, da es sich hier um einen leitliniengerechten international akzeptierten Blutzuckerzielwert handelt (4,10).

Bezüglich der Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin verweist der BVND auch auf seine Stellungnahme der IQWiG Nutzenbewertung von Dapagliflozin (5) und weist die Argumente des IQWiG entsprechend zurück.

Der BVND kritisiert ferner, dass das IQWiG sich in seinen Beurteilungen zu sehr auf die Fachinformationen bezieht und dabei wissenschaftliche und patientenrelevante Argumente außer Acht lässt.

Zusammenfassend ist zu kritisieren, dass das IQWiG wie bereits in seinen vergangenen, sehr umstrittenen Nutzenbewertungen auf Grundpraxis ferner, formaler Kriterien keinen Zusatznutzen einer Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin erkennen kann. In diesem Zusammenhang sei auch noch einmal auf die Methodenkritik der 5 Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften am IQWiG Methodenpapier hingewiesen (12).

Der BVND hofft, dass in die endgültige Entscheidung durch den G-BA auch die oben genannten Argumente und patientenrelevante Aspekte wie Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme mit einbezogen werden.

Mit freundlichen Grüßen

Michael Horst
Geschäftsstellenleiter des BVND e.V.

Anlage: Literatur

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

In der Gesamtschau der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergibt sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird im Folgenden zu den einzelnen Patientengruppen wie folgt begründet:

Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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.

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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika
- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben.

Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern.

Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte $\geq 110 \text{ mg/dl}$ betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationsstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titrationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sulfonylharnstoff-Dosierung bedingt sein.

Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation⁸⁴ zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation³¹ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte.

Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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 Dosisreduzierung auf 2500 mg Metformin fand nach diesem Schema grundsätzlich bei Patienten mit einer Metformin-Dosis >2500 mg statt. Teilweise wurde somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation⁸⁵ Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-

⁸⁴ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

⁸⁵ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014

Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen

- der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie
- der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären
- nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$)
- der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration
- der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag
- der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde.

Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf. wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-

Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung⁸⁶ war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%³³. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

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

Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:

Für die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

⁸⁶ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:

Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika
- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben.

Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder –regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen Therapieentscheidungen zu. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt.

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

Literaturverzeichnis

1. https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arznei-mittelbeWertung/a14_07_dapagliflozin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.6010.html
2. <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html>
3. 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
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 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). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96
5. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_Dapagliflozin__DDG_13062013.pdf
6. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28(6): 969-977
7. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_BAnz.pdf
8. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf
9. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997; 103(6): 491-497
10. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2>
11. http://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html
12. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf

5.11 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen e.V.

Datum	14.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin (Xigduo)
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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) einen Zusatznutzen in Abrede. Demgegenüber sind die Autoren der vorliegenden Stellungnahme davon überzeugt, dass ein Zusatznutzen für diese Fixkombination besteht und die Begründung des IQWiG in Teilen nicht nachvollziehbar ist. Einen Zusatznutzen sehen die Autoren insbesondere mit Blick auf das niedrige Hypoglykämierisiko sowie die Reduktion von Blutdruck und Körpergewicht [1-13]. Diese Vorteile der Diabetesbehandlung mit SGLT-2-Hemmern wurden für die Monotherapie wie auch für die Dualtherapie mit Insulin und Glimepirid [1-7,14], sowie mit Metformin [14,15] gezeigt. Zum wiederholten Male schließt das IQWiG relevante Studien von einer Nutzenbewertung aus. Statt Studiendaten wissenschaftlich zu bewerten, verlegt sich das Institut auf formale Argumente. Doch dieser Argumentation ist zu widersprechen.	
Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin Für diese Fragestellung wurde die Studie D1690C00004 [2] vorgelegt. Die Entscheidung des IQWiG, diese Studie von der Nutzenbewertung auszuschließen, ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Das IQWiG führt als Erklärung für diese Einschätzung die „nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin/Metformin) als auch im Kontrollarm (Glipizid plus Metformin)“ an. Dieser Einschätzung kann nicht gefolgt werden, da die Rahmenbedingungen dieser Zulassungsstudie mit der Europäischen Zulassungsbehörde ab-	Für die Wirkstoffkombination Dapagliflozin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Kombination 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

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gestimmt und von dieser genehmigt waren. Das IQWiG führt an, dass eine Nüchtern-Blutglukjose < 110 mg/dl, die in der Studie als Ziel vorgegeben war, zu niedrig sei. Diese Einschätzung steht im Gegensatz zu den Leitlinien der US-amerikanischen und der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, die Werte zwischen 70 mg/dl und 130 mg/dl als Zielblutzucker angeben [16,17]. Mit seiner Einschätzung widerspricht das IQWiG auch dem G-BA, der am 2.5.2013 im Nutzenbewertungsverfahren zu Komboglyze® (Fixkombination Saxagliptin mit Metformin) einen Nüchtern-Blutzucker von > 110 mg/dl als Wert „im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird“ bezeichnete.	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. 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 $6,5\% \leq 10\%$. Die Studie setzte sich maßgeblich aus einer Hauptbehandlungsphase von 52 Wochen (davon 18 Wochen Titrationsphase) und einer Verlängerungsphase I von weiteren 52 Wochen sowie einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamtstudiendauer beträgt somit insgesamt 204 Wochen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren - Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von ≥ 1700 mg Metformin täglich erhalten haben. Diese Studie ist jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin geeignet. So wird gemäß der österreichischen Fachinformation von Glipizid die Dosis im Allgemeinen schrittweise um 2,5 mg oder 5 mg erhöht. Ein höherer Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg, wie er in der Studie gewählt wurde, ist damit nur in Einzelfällen möglich. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (73,5% der Patienten im Glipizid-Arm) wurde ein Dosierungsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid durchgeführt. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene, alleinige Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg ohne Möglichkeit, Glipizid (von 10 mg) schrittweise um jeweils 2,5 oder 5 mg auf die max. Dosis von 20 mg aufzudosieren, stellt somit nicht ein für die Mehrheit der Patienten adäquates Vorgehen dar. Des Weiteren wurde im Interventionsarm Dapagliflozin nicht zulassungskonform eingesetzt. Aus der Studie D1690C00004 lässt sich demnach kein Zusatznutzen für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) mit Metformin bzw. gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin ableiten. Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen (Subgruppen-)Analysen sind nicht geeignet, die grundsätzliche Eignung der Studie für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu Studienbeginn erhielten die Patienten zusätzlich zu Metformin einmal täglich 2,5 mg Dapagliflozin (Intervention) oder 5 mg Glipizid (Kontrollarm). Glipizid wurde innerhalb der ersten 18 Wochen in Abständen von 3 Wochen jeweils von 5 mg auf 10 mg und ohne weiteren Titrationsschritt direkt von 10 mg auf 20 mg aufdosiert, sofern die Dosis toleriert wurde und die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl betrugen. Entgegen den gemäß Fachinformation für Glipizid zugelassenen Titrationstufen von 2,5 mg bis 5 mg wurde für die Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, die Glipizid-Dosis von 10 mg auf 20 mg erhöht. Dies entspricht einer Dosiserhöhung von 50% auf 100% der Maximaldosis. Auf diese nicht sachgemäße, äußerst intensive Dosissteigerung während der Titationsphase können starke Blutzuckersenkungen und in der Folge Hypoglykämien zurückzuführen sein. Es lassen sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen ableiten, ob nicht möglicherweise mit einer adäquaten, schrittweisen Dosiserhöhung um 2,5 mg oder 5 mg Glipizid der Blutzucker hätte weiter gesenkt werden können, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu begünstigen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Langzeitverlauf eine Dosierung von 12,5/15 oder 17,5 mg Glipizid für eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausreichend gewesen wäre. Somit kann auch im weiteren Studienverlauf das Auftreten von Hypoglykämien durch eine zu intensive Sufonylharnstoff-Dosierung bedingt sein. Weiterhin wurde entgegen der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung von 10 mg einmal täglich Dapagliflozin in Abständen von 3 Wochen jeweils von 2,5 mg auf 5 mg und dann auf 10 mg pro Tag innerhalb der ersten 18 Wochen aufdosiert, sofern die Nüchternblutglukosewerte ≥ 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verträgliche Dosis erreicht wurde. Sowohl eine Titration als auch eine Dosierung von unter 10 mg täglich ist für Dapagliflozin gemäß Fachinformation¹⁸ nicht vorgesehen. Diese nicht zulassungskonforme Anwendung von Dapagliflozin könnte möglicherweise zu Verfälschungen in den Studienergebnissen, z.B. hinsichtlich der Blutzuckersenkung und unerwünschten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), führen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist somit insgesamt nicht adäquat, da im Dapagliflozin-Arm trotz fehlender Zulassung eine Titration durchgeführt und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt wurde, während im Glipizid-Arm die Titration nicht in den gemäß Fachinformation im Allgemeinen vorgesehenen Titrationsschritten von 2,5 bzw. 5 mg, sondern mit einer Dosiserhöhung um 10 mg (auf 20 mg) sprunghaft, äußerst intensiv und damit nicht für die Mehrheit der infrage kommenden Patienten gemäß der Fachinformation adäquat erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive Steigerung der antidiabetischen Therapie, wie sie in dieser Studie für Glipizid erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten des Sulfonylharnstoffes führt, wohingegen für Dapagliflozin entgegen der Fachinformation eine schonende Aufdosierung erfolgte. Des Weiteren ist Dapagliflozin in fester Kombination mit Metformin (Xigduo®) gemäß Zulassung indiziert, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert. Dies 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

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 somit die Metformin-Dosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Mit der im Dossier vorgelegten post-hoc ausgewerteten Teilpopulation wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mind. 1700 mg beschränkt, um die mit der festen Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin erreichbaren Dosierungen abzubilden. Grundsätzlich erscheint somit eine Annäherung an die Zielpopulation der Patienten, deren Blutzucker mit Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, erreicht. Da jedoch die Metformin-Dosis vor Studienbeginn mitunter reduziert wurde, obwohl vorher eine höhere Dosis toleriert wurde, kann nicht hinreichend nachvollzogen werden, dass mit Metformin der Blutzucker nicht ausreichend hätte kontrolliert werden können. Darüber hinaus sollen gemäß Fachinformation Patienten, die mit Metformin allein unzureichend kontrolliert sind, eine Metformin-Tagesgesamtdosis erhalten, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Demnach war die Studie nicht geeignet, die zugrundeliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ändern auch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte zusätzliche (Subgruppen-)Analysen a) der Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg (Patienten ohne Titrationsschritt von 10 mg auf 20 mg Glipizid) sowie b) der Patienten, die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden,

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl aufwiesen und nach Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers auch bei Aufdosierung in 2,5/5 mg Schritten gemäß Fachinformation letztendlich auf 20 mg aufdosiert worden wären c) nach dem HbA1c-Ausgangswert ($> 7\%$ / $< 7\%$) d) der Hypoglykämien, welche vor der Titration von 10 mg auf 20 mg auftraten oder erst 6 Wochen, 3 Monate oder 6 Monate nach der Titration e) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag f) der Erst-Hypoglykämien im Vergleichsarm bei Patienten, deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag und deren Glipizid-Dosis nicht von 10 mg auf 20 mg erhöht wurde. Diese Analysen sind nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten aufgrund der entgegen der Fachinformation von Dapagliflozin durchgeführten Titration im Interventionsarm und insbesondere der äußerst intensiven Titration von Glipizid im Vergleichsarm auszuräumen, da Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen gerade durch die nicht adäquate, sehr intensive Titration von Glipizid bedingt sein können. So wurde in der Teilpopulation der Patienten, die 20 mg Glipizid erhielten, ein Titrationsschritt um 10 mg durchgeführt, ohne dass die Möglichkeit einer schrittweisen Dosissteigerung um 2,5 oder 5 mg bestand; ggf.

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wären bei einer schonenderen, für den Regelfall vorgesehenen Titration Hypoglykämien vermieden worden. Auch die Analysen der Teilpopulation, die eine max. Glipizid-Dosis von 10 mg erhalten hat und/oder deren Nüchternblutzucker in den letzten 3 Monaten vor der Erst-Hypoglykämie stets über dem Normkorridor (>125 mg/dl) lag, sind zur Bewertung nicht geeignet, da bei einem Vergleich mit dem gesamten Dapagliflozin-Arm die Randomisierung und die damit einhergehende Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr gegeben ist. Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Ungeachtet dessen lag in der Studie D1690C00004 in beiden Studienarmen das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl) bereits im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung war in dieser Studie nicht möglich. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium der Studie D1690C00004 gewählte untere HbA1c-Wert von 6,5% bereits zu Studienbeginn im unteren Bereich des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%²¹. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Studienergebnisse der Studie D1690C00004 können insgesamt aufgrund der beschriebenen Mängel verzerrt sein und nicht interpretiert werden, weshalb zu den einzelnen Endpunkten der Studie keine valide Aussage des G-BA zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden kann.

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) mit Metformin bzw. gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt wird.
Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin Bei der Bewertung von Dapagliflozin/Metformin als Kombinationspartner von Insulin moniert das IQWiG das Design der vorgelegten Studien D1690C00006 [18], D1690C00018 [19] und D1690C00019 [20]. Der Argumentation des IQWiG, dass durch ein generelles Verbot der Anpassung der Insulintherapie in diesen Studien eine Aussage zum Zusatznutzen von Dapagliflozin plus Insulin nicht möglich sei, vermögen die Autoren dieser Stellungnahme nicht zu folgen. Ganz im Gegenteil: Eine Anpassung der Basistherapie mit Insulin würde es unmöglich machen, die beobachteten Effekte korrekt der Add-on-Therapie oder der Basistherapie zuzuordnen. Zweifel an der Argumentation des IQWiG ergeben sich auch aus der Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zu Linagliptin (IQWiG-Berichte – Nr. 144, 29.11.2012). Dort hatte das IQWiG eine Vergleichsstudie mit Linagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin abgelehnt, weil die Dosis des Sulfonylharnstoffs auf Basis der Blutzuckerwerte angepasst worden war. Nach Auffassung der Autoren der vorliegenden Stellungnahme wäre es wünschenswert, wenn sich das IQWiG um mehr Stringenz in sei-	Für die mit Kombinationstherapie von Dapagliflozin und Metformin mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin drei Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006, sowie gepoolte Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) vorgelegt. In diesen Studien wurden Patienten untersucht, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (Therapieregime mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten und zusätzlich Dapagliflozin (Interventionsarm) bzw. Placebo (Kontrollarm) als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu zwei oralen Antidiabetika) bzw. zu einer bestehenden antidiabetischen Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Fragestellung nur eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie heran, die folgende Kriterien erfüllte: - Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ner Argumentation bemühen würde. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass Dapagliflozin in den Studien D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019 auch als Kombinationspartner von Insulin die für SGLT-2-Hemmer charakteristischen Vorteile, wie eine Reduktion des Gewichts, des Blutdrucks und des HbA1c, nachweisen konnte [18-20]. Deshalb ist der Ausschluss der genannten Studien wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.	- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - Patienten ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika - Patienten, die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken der Fixkombination von Dapagliflozin mit Metformin erreichbare Dosierungen von $\geq 1700 \text{ mg}$ Metformin täglich erhalten haben. Allen drei Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, Modifizierungen der Insulintherapie (Wechsel des Insulintyps oder Therapieschemas, individuelle Dosisanpassungen) waren nicht vorgesehen. 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 zusätzlich zu Insulin + ggf. weiteren oralen Antidiabetika mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung der Insulintherapie einschließlich der Möglichkeit eines Wechsels des Insulintyps oder – regimes bzw. der Dosierung verglichen werden. Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, wird bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert. Demnach lassen die vorgelegten Studien keinen Vergleich zu realistischen The-

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rapieentscheidungen zu. Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten der Insulintherapie sind die vorgelegten Studien somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin + Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies können auch nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Analysen (Repeated Measurements Analysen) zu Patientengruppen mit und ohne Insulindosisanpassung/-erhöhung ändern, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulinanpassung erfolgte. Da in den Studien eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie bereits ausgeführt nur in sehr engem Rahmen als Notfalltherapie möglich waren, ist nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pharmazeutische Unternehmer diesen Analysen zugrunde legt. Zum anderen fehlen separate Angaben dazu, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulinanpassung betroffen waren, so dass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Des Weiteren wird nicht nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese post-hoc Teilpopulationen zustande kommen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich inkonsistente Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (Studie D1690C00006). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 ist unklar, ob in der betrachteten Teilpopulation neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum erlaubt war oder auch der Einsatz anderer Antidiabetika möglich war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Metformin als alleiniges orales Antidiabetikum zusätzlich zu Insulin begrenzt. In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodi-

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schen Mängel der vorgelegten Daten für diese Patientengruppe kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin festgestellt wird.
Therapiesicherheit Besonderes Gewicht bei der Beurteilung von SGLT-2-Hemmern kommt dem Aspekt der Therapiesicherheit zu. Ein geringes Hypoglykämie-Risiko spielt hier eine zentrale Rolle. Es wurde gezeigt, dass schwere Hypoglykämien das Risiko für makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache und Demenz deutlich erhöhen [21]. Besonders bei Sulfonylharnstoffen wurde ein relevantes Hypoglykämie-Risiko mehrfach nachgewiesen [21-23]. Ein systematischer Review berichtet über Hypoglykämieraten von bis zu 36 % unter Sulfonylharnstoff-Therapien [22]. In Deutschland nimmt die Anzahl schwerer Hypoglykämien unter der Medikation mit langwirksamen Sulfonylharnstoffen zu [24]. In der United Kingdom Prospective Diabetes (UKPD) Studie wurde eine jährliche Hypoglykämie-Rate von 17.5% bei adipösen Diabetikern gesehen, die eine Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid erhielten [25].	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. Auch für Dapagliflozin/Metformin liegen Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor. Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat [8] des Stellungnehmers) 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

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von Dapagliflozin und SGLT-2-Hemmern hingegeben geht im Allgemeinen kein Hypoglykämie-Risiko aus [1-9,26]. Besonders anzuführen sind hierbei die Studie NCT00660907, welche sogar eine Senkung des Hypoglykämie-Risikos im Vergleich zu Glipizid zeigte [2], sowie ein systematischer Review. Dieser Review attestierte Dapagliflozin bei einer Basistherapie mit Metformin eine reduzierte Hypoglykämie-Rate im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen [15]. Nach Überzeugung der Autoren der vorliegenden Stellungnahme stellt das mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen assoziierte Hypoglykämie-Risiko ein schwer wiegendes Problem im klinischen Alltag dar. Auch in der Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ wird auf das Hypoglykämie-Risiko hingewiesen, vor allem langwirkende Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid können lang anhaltende Hypoglykämien (bis zu 72 Stunden) verursachen [17]. Dem steht das niedrige Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit SGLT-2-Hemmern gegenüber. Daraus ergibt sich ein eindeutiger Zusatznutzen der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin.	mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien⁸⁷ 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. Darüber hinaus wurden Patienten untersucht, die eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie erhielten oder eine Kombinationstherapie aus Insulin plus Sulfonylharnstoff, was somit nicht der hier erwähnten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) entspricht. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht untersucht.
Blutdrucksenkung	Die Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, die bereits Metformin

⁸⁷ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von großer Bedeutung für die Frage nach einem Zusatznutzen erscheint aus unserer Sicht auch der Aspekt der Blutdrucksenkung. Eine Hypertonie ist bei Typ 2 Diabetikern mit einer Inzidenz von mehr als 60% zu beobachten [27]. Dapagliflozin und weitere SGLT-2-Hemmer zeigten in mehreren Studien eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um bis zu 7,2 mmHg [9,12,26,28]. Vor dem Hintergrund, dass arterielle Hypertonie das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern vervierfacht, wird bei dieser Patientengruppe eine Blutdrucksenkung auf < 140/85 mmHg oder auch < 140/80 mmHg empfohlen [17,27]. Die Daten der FEVER-Studie zeigen eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Verbindung mit einer Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 142 auf 138 mmHg [29]. Die Nationale Versorgungs-Leitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes bezieht sich in ihrer Empfehlung eines Blutdruckziels < 140/80 mmHg explizit auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [17].	erhalten und bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird. In Placebo-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Dapagliflozin hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes gezeigt werden⁸⁸. 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 Vorsichtsmaßnahmen⁸⁹“. Neben dem moderaten blutzuckersenkenden Effekt wurde eine leichte Blutdrucksenkung, bedingt durch eine erhöhte Diurese⁹⁰, eine Gewichtsreduktion⁹¹ und ein geringeres Auftreten nicht-schwerer Hypoglykämien⁹² beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Blutdrucksenkung sowie der Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin/Metformin zeig-

⁸⁸ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002672/WC500161036.pdf

⁸⁹ Fachinformation Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand April 2014; EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

⁹⁰ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 81

⁹¹ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 84

⁹² EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 83

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor dem Hintergrund der hohen Hypertonie-Prävalenz bei Typ 2 Diabetikern und des damit verbundenen erhöhten kardiovaskulären Risikos ist der Blutdruck-reduzierende Effekt durch Dapagliflozin/Metformin zweifellos als Zusatznutzen einzuschätzen.	ten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Genital- und Harnwegsinfektionen, Hypovolämie und Knochenfrakturen ⁹³ . Wie bereits im EPAR zu Dapagliflozin (allein oder in freier Kombination mit anderen Antidiabetika) ⁹⁴ adressiert, besteht - auch über einen längeren Behandlungszeitraum (2 Jahre) - nach wie vor ein Ungleichgewicht zwischen Dapagliflozin und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Inzidenz spezifischer Tumorarten (Harnblasenkarzinome, Brustkrebs und Prostata Tumore) ⁹⁵ . Langzeitdaten für Dapagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten, 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.
Gewichtsreduktion Einen weiteren Zusatznutzen stellt nach unserer Überzeugung die mit der Anwendung von Dapagliflozin/Metformin korrespondierende Gewichtsreduktion dar, die durch mehrere Studien belegt wurde [9,14,15,26,30]. In einer 12-wöchigen Studie mit nicht adäquat eingestellten Patienten führte die Anwendung von Dapagliflozin – zusätzlich zu Metformin oder Metformin plus Insulin	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

⁹³ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) Stand November 2013, Seite 93

⁹⁴ EPAR Dapagliflozin (Forxiga®) Stand September 2012, Seite 137-140; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf

⁹⁵ EPAR Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®), Stand November 2013, Seite 94-95

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingesetzt – zu einer Gewichtsreduktion von 1.58%; in der Placebogruppe hingegen war eine Gewichtszunahme von 0.62% zu verzeichnen [30]. Die Studie NCT00855166 schloss Patienten ein, deren Blutglukose mit einer Metformin-Monotherapie nicht adäquat zu kontrollieren war. Diese Patienten erhielten als Add-on Therapie Dapagliflozin oder Placebo. Eine signifikante mittlere Gewichtsreduktion von 4,54 kg war nach 102 Wochen bei den Patienten, die Dapagliflozin erhielten, sichtbar [31]. Weiterhin ist ein systematischer Review über sechs Studien hervorzuheben. Dieser Review zeigte eine relative Differenz von -2.74 kg (Dapagliflozin im Vergleich zu DPP-4 Inhibitoren) und -4.67 kg (Dapagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff) [15]. Generell werden durch eine Reduktion des Körpergewichts signifikante positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren gesehen. Gerade bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist das Ausmaß des Gewichtsverlusts mit einer signifikanten Verbesserung der Glykämie, des Blutdrucks, der Triglyceride und des HDL-Cholesterins verknüpft. Dies ist das Ergebnis einer Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie [32]. Wieder ist es wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG diesen Zusatznutzen ignorieren bzw. in Abrede stellen kann.	auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen.
Abschließend bleibt zu bedauern, dass Patienten mit Diabetes in Deutschland erneut eine wichtige Innovation vorenthalten werden soll. Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme kritisieren, dass das IQWiG der Fixkombination von Saxagliptin und Metformin	

Stellungnehmer: AND

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufgrund nicht nachvollziehbarer und fehlender wissenschaftlicher Kriterien einen Zusatznutzen für Patienten abspricht, nationale und internationale Leitlinien ignoriert und Patienten in Deutschland den Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie der Diabetes verwehrt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

References

1. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glyce-mic 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 dis-tribution 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, Hrubá 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. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. pii: S0168-8227(14)00098-9. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.014. [Epub ahead of print]. *Diabetes Res Clin Pract* 2014
9. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:453-467
10. Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther* 2014;36:84-100 e109
11. Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjostrom CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. doi: 10.1111/dom.12263. [Epub ahead of print]. *Diabetes Obes Metab* 2014
12. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330-339
13. Balakumar P, Sundram K, Dhanaraj SA. Dapagliflozin: Glucuretic action and beyond. *Pharmacol Res* 2014;82C:34-39
14. Jabbour SA, Whaley JM, Tirmenstein M, et al. Targeting renal glucose reabsorption for the treatment of type 2 diabetes mellitus using the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *Postgrad Med* 2012;124:62-73
15. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:433-442
16. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11-S66

17. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf
18. 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://clinicaltrials.gov/show/NCT00673231> [zuletzt aufgerufen: 26.05.2014]. 2010
19. D1690C00018: 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, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care. Verfügbar unter <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01031680> [zuletzt aufgerufen: 26.05.2014]. 2011
20. 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://clinicaltrials.gov/show/NCT01042977> [zuletzt aufgerufen: 26.05.2014]. 2011
21. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121
22. 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
23. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342
24. 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
25. 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
26. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:313-327
27. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-3087
28. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. Diab Vasc Dis Res 2012;9:117-123
29. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. Eur Heart J 2011;32:1500-1508
30. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. Diabetes Technol Ther 2014;16:137-144
31. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes

mellitus inadequately controlled on metformin. doi: 10.1111/dom.12189. [Epub ahead of print]. Diabetes Obes Metab 2013

32. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2011;34:1481-1486

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2014
von 10.06 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Pahor
Frau Rohwedder
Herr Dr. Runge
Frau Dr. Büchner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Pfannkuche
Herr Dr. Ezernieks

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Prof. Dr. Brendel
Herr Otto (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann
Frau Dr. Kleine-Vossbeck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Hager
Frau Dr. Dütting

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Diederich
Herr Prof. Dr. Grandt

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch (nicht anwesend)
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße alle Anwesenden ganz herzlich zur Anhörung. Wir gehen in die Tagesordnung der 104. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel und beginnen mit der Anhörung zum Thema Dapagliflozin in der Kombination mit Metformin.

Erlauben Sie mir zunächst ein paar geschäftsleitende Bemerkungen. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin sogenannter benannter Vertreter von Herrn Hecken, der heute Morgen nicht anwesend sein kann, da er durch einen auswärtigen Termin verhindert ist. Sie müssen also mit mir vorliebnehmen. Ich sehe zum großen Teil altbekannte Gesichter; trotzdem muss ich geschäftsmäßig ein paar Bemerkungen machen. Sie wissen – das sage ich insbesondere denjenigen, die erstmals teilnehmen –, dass hier ein Wortprotokoll geführt wird. Es wird auch eine Tonbandaufnahme gemacht. Meine Bitte wäre, dass Sie, wenn Sie sich mit Wortbeiträgen melden, Ihren Namen und die Institution, die Sie vertreten, nennen.

Für das Protokoll möchte ich jetzt als erstes die Anwesenheitsliste durchgehen. Ich fange an mit den Vertretern von AstraZeneca, nämlich Frau Dr. Pahor, Frau Rohwedder, Herrn Dr. Runge und Frau Dr. Büchner. Sie sind alle anwesend. Dann gehe ich zur Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ – über: Herr PD Dr. Diederich und Herr Professor Dr. Grandt sind anwesend. Ich komme dann zur Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.: Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland sind anwesend. Dann gehe ich weiter zu Boehringer Ingelheim: Herr Dr. Pfannkuche und Herr Dr. Ezernieks sind da. Ich gehe weiter zu Lilly Deutschland: Herr Professor Dr. Brendel ist anwesend; Herr Otto fehlt noch. Dann gehe ich weiter zu Janssen-Cilag: Herr Dr. Fleischmann und Frau Dr. Kleine-Vossbeck sind anwesend. Von Novartis sind Frau Hager und Frau Dr. Dütting anwesend. Vom vfa fehlt Herr Dr. Rasch; er hatte zugesagt, ist aber nicht da. Frau Orben vom vfa ist anwesend.

Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Ich erwähne zunächst, wer schriftlich Stellung genommen hat: Selbstverständlich AstraZeneca, die AkdÄ, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München, die Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen e. V., der Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V., Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma, Lilly Deutschland und der vfa.

Ich will zu Anfang ganz kurz auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung durch das IQWiG hinweisen; sie sind Ihnen bekannt in den jeweils verschiedenen Formationen. Für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich gegen die zVT wurde vom IQWiG festgestellt: Zusatznutzen ist nicht belegt. Für die Kombination mit Insulin gilt das gleiche Ergebnis. Und bei der dritten Gruppe, der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wurde, jedenfalls vom IQWiG, auch festgestellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Heute wird es insbesondere – ich will den ganzen Diskussionen und Einlassungen nicht vorgehen – um die direktvergleichende Studie D1690C00004 gehen. Ich nehme an, dass Sie sich damit intensiv beschäftigen werden, wie auch mit den anderen Themen, Frage der Endpunkte usw. Ich will das jetzt nicht weiter herausgreifen. Wir können jedenfalls feststellen: Es gibt jetzt 4-Jahres-Daten, es gibt die FDA-Zulassung usw.; alles insofern im Vergleich zu früheren Verfahren neuere Aspekte.

Meine Bitte wäre – ich bitte um Nachsicht, wenn ich das den fast ständig hier Anwesenden sagen muss –, nicht die Stellungnahmen komplett vorzutragen oder seitenweise daraus zu zitieren, sondern im Grunde die wesentlichen Punkte anzusprechen. – Herr Runge, ich gehe davon aus, dass Sie beginnen wollen. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Vöcking, für die Begrüßung und für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist heute eine weitere Diabetes-Anhörung für uns, für Sie sind es zahlenmäßig noch einmal ungleich mehr. Aber es gibt – Sie haben es eingangs schon angesprochen – doch einige Aspekte, die anders sind als bei dem Verfahren, als wir hier die Monosubstanz Dapagliflozin besprochen haben. Insbesondere darauf möchte ich heute etwas akzentuierter noch einmal eingehen. Wir haben noch weitere Auswertungen mitgebracht, die sicherlich auch von Relevanz sein dürften. In der Tat sollten wir uns darauf konzentrieren, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff ist. Die anderen sind ja im Prinzip durch die schriftlichen Stellungnahmen abgedeckt; das wäre, da man da nicht viel Neues sagen können wird, schlichtweg redundant. Wir werden das – ich glaube, das ist auch im Interesse aller – an der Stelle kurz halten.

Ich habe zwei, drei Themenblöcke mitgebracht und würde vorschlagen, dass ich darauf eingehe. Das wird nicht allzu lang sein, vielleicht 10 bis 15 Minuten, immer mit einer kurzen Verschnaufpause, auch für mich. Dann würden wir sicherlich noch einmal auf die drei Themenfelder Sulfonylharnstoff-Titration, Metformin-Vordosierung und Dapagliflozin-Auftitrierung in der Studie eingehen. Ich denke, das sind so die drei Problemfelder, die das Gremium sieht, auch mit Blick auf die eingangs erwähnte Bewertung der Monosubstanz.

Ich möchte in der Morgenfrische einmal eine Eingangsthese einwerfen, nämlich dass wir heute eigentlich gar nicht über die Frage diskutieren müssen, ob der Wirkstoff Dapagliflozin in einer fixen Kombination mit Metformin einen Zusatznutzen hat, sondern vielmehr darüber zu sprechen ist, ob dieser Zusatznutzen dem Produkt auch zugesprochen wird. Jeder in diesem Raum, der sich die vorgelegten Daten aus der 4-Jahres-Studie angeschaut hat, dürfte angesichts dieser Daten eigentlich nicht den leisesten Zweifel daran haben, dass die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin bei wirksamer Blutzuckersenkung im Vergleich zu Glipizid ein verschwindend geringes Hypoglykämie-Risiko hat. Ich glaube, dass kann keiner, der hier am Tisch sitzt, leugnen. Jeder in diesem Gremium weiß – das zeigen nicht nur gängige Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften oder anderer Institutionen, sondern auch Beschlüsse dieses Gremiums – um die Hypoglykämie-Risiken, die durch den Einsatz von Sulfonylharnstoffen entstehen, und zwar egal, in welchen Titrationsschritten diese eingesetzt werden; ein Blick auf die Studiendaten zeigt das hier ja auch wieder. Folglich müsste man doch zustimmen, dass es im eigentlichen Sinn nicht um die Frage geht, ob mit Blick auf Hypoglykämie-Vermeidung ein Zusatznutzen besteht, sondern lediglich, wie groß sich dieser im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe ausnimmt.

Ich möchte noch ein Gedankenexperiment vorwegstellen, bevor wir zu den eigentlichen Daten und Fakten kommen: Stellen Sie sich einmal vor, ein Patient würde in eine randomisierte Vergleichsstudie Dapagliflozin vs. SU – mit dem Hintergrund einer Metformin-Therapie – eingeschlossen werden oder aber in eine identisch aufgesetzte Studie, in der Saxagliptin oder ein SU angeboten werden, meinetwegen auch mit dem Sulfonylharnstoff-Titrationsschema, wie wir es aus der Saxagliptin-Studie mit dem 15 mg-Schritt kennen. Hätte er in diesem Design bei der Zuteilung in die Sulfonylharnstoff-Gruppe der Dapagliflozin-

Studie etwa ein geringeres Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden als in der anderen Studie? – Ich glaube nicht. Am Ende geht es hier doch eigentlich nur um die Frage: Ist der Zusatznutzen, den wir mit Blick auf Hypoglykämien zeigen, quantifizierbar? Jeder, der die Studiendaten und auch die Graphen zu den Hypoglykämien sieht, weiß, dass Dapagliflozin ein extrem geringes Hypoglykämie-Risiko hat.

Doch nun zu den Fakten: Die Basis für unsere schriftliche Stellungnahme – Sie hatten es eingangs erwähnt – und auch den heutigen Vortrag ist ein Erfahrungsfundus, der inzwischen auf 6.000 Patientenjahre angewachsen ist und der eine Studienstrecke von vier Jahren beschreibt. Ich glaube nicht, dass dieses Gremium im Rahmen der frühen Nutzenbewertung viele Substanzen bewertet hat und noch bewerten wird, für die 4-Jahres-Daten vorliegen. Wir haben es nachgeprüft: Zumindest im Bereich der oralen Antidiabetika ist es einzigartig, dass wir ein orales Antidiabetikum bewerten können, das über vier Jahre Studienstrecke verfügt und wo wir diese Datenbasis entsprechend ausweisen können.

Eine weitere Besonderheit – auch das ist im Vergleich zu den bisherigen Verfahren in der Detailliertheit und im Grad der Ausarbeitung einzigartig – haben wir hinsichtlich der Frage, wie groß denn eigentlich der Zusatznutzen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen ist. Hier haben wir eine ganze Bandbreite, eine Fülle von Sensitivitätsanalysen und Zusatzauswertungen vorgelegt. Das IQWiG hat sich nun in ganz verschiedenen Passagen der Dossierbewertung aus ganz unterschiedlichen Gründen ganz schwer mit der Nutzenquantifizierung getan, sodass es sich an der Stelle lieber einer inhaltlichen Gesamtbewertung enthalten hat. Anhand der Sensitivitätsanalysen können wir, wie wir denken, auf diese Quantifizierungshemmung aber ein Stück weit eingehen.

Letztlich – das ist ja sozusagen das Argument, das immer hier im Raum steht – kommt die Frage der formalen Argumente. Es schwebt eine Art Schablone über den verschiedenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von oralen Antidiabetika. Auch da kann ich Sie beruhigen: Selbst wenn man diese Folie, diese Schablone anlegt, wenn man auf die Daten schaut und die verschiedenen Blutzuckerspiegel aus- und einblendet, dürfte die Bemessung des Zusatznutzens unseres Erachtens an der vermeintlichen Label-Abweichung der Studiendaten, insbesondere zur Glipizid-Titration, eigentlich nicht scheitern. Denn in allen Varianten, die wir gleich vorstellen werden, wird man immer wieder feststellen, dass die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin ein besseres Hypoglykämie-Profil hat als ein Sulfonylharnstoff namens Glipizid. Es handelt sich einfach um ein gutes Produkt.

Die SU-Titration ist das erste Kapitel, dem wir uns zuwenden müssen. Da ist es immer relativ spannend, einmal das Binnenverhältnis bzw. die Interpretation dieses Gremiums auch gegen die der Zulassungsbehörden gegeneinander zu halten und auch mit Blick auf SGB V und Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zu bewerten.

Die EMA spricht hinsichtlich dieser Studie, die mit ihr ja explizit so abgestimmt war, expressis verbis von einer „...dose titration scheme in accordance with the dosing recommendations for glipizide“. Die EMA sagt, die Studie, die wir mit der darin erfolgten Titration vorgelegt haben, folgt dem Label. Das sagt die europäische Zulassungsbehörde.

In der Fachinformation ist ein Schritt von 10 auf 20 mg nicht ausgeschlossen. Auch das könnte man als Argument sehen. Ich glaube, es ist noch einmal wichtig, sich in Erinnerung zu rufen, warum diese Schritte – 5, 10 und 20 mg – vorgesehen waren: Es ist eine Spiegelung der Auftitration mit Dapagliflozin mit 2,5, 5 und 10, also um den Faktor 2. Das ist so mit der EMA vereinbart gewesen und hat dann am Ende zu dem Label geführt, das Sie kennen.

Zu dem Thema Dapagliflozin-Titration möchte ich gleich noch ein paar Worte verlieren. Bleiben wir erst einmal beim Glipizid.

Die bedarfsweise Titration von 5 auf 10 mg und dann bis zur Studien-Maximaldosis von 20 mg erfolgte in der Studie frühestens nach 42 Tagen. Das Studienprotokoll hat den Ärzten in der Studie also sechs Wochen Zeit gegeben, um die Studien-Höchstmedikation von 20 mg zu erreichen. Laut Fachinformation dürfte der Arzt das bereits innerhalb von neun Tagen, also um den Faktor 4,5 schneller. Ich glaube, dass man auch mit Blick auf die Gründe, warum die Zulassungsbehörde diese Titration zugelassen hat, sicher nicht davon sprechen kann, dass man im SU-Arm einen Titrationsturbo vorfinde, der möglicherweise Hypoglykämien verursache und damit in der vergleichenden Darstellung zu Dapagliflozin vielleicht Abschläge beim Glipizid zuließe. Also noch einmal: Frühestens nach 42 Tagen durfte die 20 mg-Dosis erreicht werden; die Fachinformation sieht das bereits nach 9 Tagen als möglich an.

Die vorgegebene Glipizid-Dosierung hat nachweislich aber auch keinen relevanten Einfluss auf die Vermeidung von Hypoglykämien – auch das haben wir uns noch einmal genauer angeschaut –, denn schon unter einer dauerhaften, aus IQWiG-Sicht labelkonformen Glipizid-Dosis von 5 mg bzw. 10 mg traten unter Sulfonylharnstoffen signifikant mehr Hypoglykämien auf. Wenn wir einmal alle Patienten ausblenden, die mehr als 10 mg bekommen haben, weil bei ihnen der Blutzucker immer noch zu hoch war, so hatten die gut Eingestellten mit 5 bis 10 mg immer noch mehr Hypoglykämien als im Vergleichsarm. Als Beispiel: 15,4 Prozent der Patienten mit 5 mg, die damit beim Blutzucker gut eingestellt waren, hatten Hypoglykämien; und da geht es noch nicht um die Frage, ob aufdosiert wurde.

Das gilt übrigens auch, wenn man den Beobachtungszeitraum auf die Wochen 34 bis 208 beschränkte. Im Dapagliflozin-Arm der Studie treten 1 Hypoglykämie auf, im Sulfonylharnstoff-Arm der Studie 26. Wenn man dann in diesem Kollektiv nur noch die Patienten betrachtet, die einen HbA_{1c} > 7 Prozent hatten, also die mit niedrigem Eingangsblutzucker ausblendet, dann traten in diesem SU-Arm statt 26 immer noch 22 Hypoglykämien auf. Beide Auswertungen sind auch signifikant zugunsten von Dapagliflozin/Metformin, wo, wie gesagt, eine einzige Hypoglykämie auftrat.

Wir haben uns bemüht, alle Perspektiven, die man sich vorstellen kann und die auch in die Bewertung aufgenommen wurden, zu beleuchten. Deswegen haben wir uns angeschaut, wie sich das über die gesamte Studienstrecke verhält. 87 Prozent der Gesamtstudienstrecke von 4 Jahren, nämlich spätestens ab Woche 18 von insgesamt 208, waren die Glipizid-Patienten faktisch labelkonform – so würde das IQWiG das wahrscheinlich formulieren – eingestellt. Auch hier traten – ab Woche 18 – unter Glipizid signifikant mehr Hypoglykämien auf als unter Dapagliflozin.

Dann haben wir uns noch einmal angeschaut, welche sonstigen Studien bewertet worden sind – wir waren da ja nicht ganz unbeteiligt –, und haben die Blutzuckerverläufe der Studien zu Dapagliflozin, also der 004er-Studie, zu Sitagliptin und zu Saxagliptin übereinandergelegt, die ja beide diesen 15 mg-Schritt vorsahen. Da sieht man, dass die Blutzuckerverläufe absolut gleichwertig sind, sogar etwas weniger stark abfallen unter der Gabe von Dapagliflozin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Darf ich einmal spontan zwischenfragen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich hätte Sie das sonst später gefragt. – Ich habe gerade beide Tabellen vor mir liegen. Bleiben Sie wirklich bei der Behauptung, dass die mehr oder weniger identisch sind? Oder kann man nicht doch – ich habe das hier – gewisse signifikante Unterschiede feststellen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn Sie bei den drei verschiedenen Studien die Kurven mit den Konfidenzintervallen nehmen, dann sehen die relativ gleichgewichtet aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben uns das ja unter der Prämisse angeschaut, ob der Schritt von 10 auf 20 zu einem starken Absacken führt. Das geben die Graphen ja nicht her.

Vielleicht noch zwei, drei Punkte zum Thema Sulfonylharnstoffe. Wir sind nämlich noch einmal einen Schritt weiter gegangen und haben in den Sensitivitätsanalysen die Ersthypoglykämien nach der Glipizid-Auftitration auf 20 mg in den ersten 6 Wochen, 3 bzw. 6 Monaten und dann sogar für die gesamte Studienrestdauer nicht mehr mitgezählt. Wir haben also einfach bei den Patienten, die mutmaßlich – das ist ja sozusagen der latente Vorwurf – eine zu hohe Glipizid-Dosis bekommen haben, die Ereignisse ausgeblendet. Egal, ob man das in den ersten 6 Wochen nach Auftitration macht, egal, ob man das in den ersten 3 oder 6 Monaten nach Auftitration macht oder gar für den gesamten Studienraum die Hypoglykämien dieser Patienten ausblendet, man kommt immer zu dem gleichen Schluss: Es gibt signifikant weniger Hypoglykämien bei Dapagliflozin in jeder dieser Konstellationen im Vergleich zu Glipizid.

Dann gab es noch die Frage: Ist das dann, wenn man die 20 mg-Patienten ausblendet, ein anderes Kollektiv, sind das vielleicht Patienten, die zu Anfang nicht so einen hohen Blutzuckerwert hatten? Das haben wir uns auch noch einmal angeschaut. Dabei waren wir sehr gründlich und haben festgestellt, dass der HbA1c-Ausgangswert, wie vom IQWiG befürchtet, eben nicht prädiktiv für ein Hypoglykämie-Auftreten unter 20 mg Glipizid ist. Nur einmal ganz am Rande: Dass wir Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 Prozent bis 7 Prozent haben, ist eine Auflage der EMA gewesen. Aber der HbA1c-Wert zu Beginn der Studie war eben nicht prädiktiv dafür, ob jemand unter 20 mg Glipizid eine Hypoglykämie bekommen hat oder nicht. Im Gegenteil: Der relative Anteil von Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von unter 7 Prozent und einer Hypoglykämie lag unter 5 mg bzw. 10 mg Glipizid höher als unter 20 mg.

Abschließend haben wir uns noch einmal angeschaut, wie sich die Hypoglykämien trotz regelmäßig gemessener, hoher Nüchternblutzuckerwerte darstellen. Wir haben da den Zeitraum betrachtet, in dem ein erhöhter Nüchternblutzuckerwert vorgelegen haben muss, und einmal geschaut, wie die Hypoglykämie-Verteilung ist, wenn ein Nüchternblutzuckerwert von > 125 mg in der letzten Messung vor der Hypoglykämie gemessen worden ist. Wir haben festgestellt: Sie ist signifikant besser für Dapagliflozin. Auch wenn in den drei Monaten vor dem Auftreten der Hypoglykämie der Nüchternblutzuckerwert mehr als 125 mg betrug, war es so, dass signifikante bessere Ergebnisse für Dapagliflozin vorlagen. Selbst dann, wenn man in den drei Monaten vor der Hypoglykämie einen durchgehenden Nüchternblutzuckerwert von über 125 mg messen konnte und gleichzeitig keine Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg stattgefunden hat, war Dapagliflozin im Hinblick auf die Hypoglykämie noch signifikant besser.

Wir haben letztlich noch einmal geschaut, auch mit Blick auf die Saxagliptin-Studie, wie viele Patienten möglicherweise mit 15 mg ausreichend therapiert gewesen wären. Wir wissen aus der Saxagliptin-Studie, dass die Titrationsperiode für ca. 16 Prozent der Patienten mit 15 mg endet. Wir haben uns daher angeschaut, ob es in der 2004 vorgelegten Dapagliflozin/Metformin-Studie Patienten gab, welche per Protokoll nicht auf 20 mg hätten auftitriert werden müssen, wenn das Protokoll denn den 15 mg-Schritt vorgesehen hätte. Der erste Titrationsschritt, und zwar immer unter der Prämisse eines Nüchternblutzuckerwerts > 110 mg, wäre von 5 mg auf 10 mg erfolgt. Bei weiterhin hohem Nüchternblutzuckerwert > 110 mg bei der darauf folgenden Visite hätte man dann von 10 mg auf 15 mg und als Letztes von 15 mg auf 20 mg aufdosieren können. Das bedeutet ja nichts anderes, als dass Patienten, die bei zwei Visiten nach der Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg nicht einen Nüchternblutzuckerwert > 110 mg gehabt hätten, möglicherweise mit 15 mg ausreichend behandelt gewesen wären.

In einer Sensitivitätsanalyse haben wir uns dann angeschaut, wie viele Patienten mit Hypoglykämie man eventuell nicht auf 20 mg hätte auftitrieren müssen und deswegen möglicherweise auch keine Hypoglykämie erlitten hätten. Bei der Betrachtung der Patienten, die mutmaßlich mit 15 mg ausgekommen wären, konnten wir nur 9 von 40 Patienten identifizieren, für die das zutrifft, für die wir also nicht zweifellos sagen können, dass die Glipizid-Titration die Häufigkeit von Hypoglykämien nicht beeinflusst hat. Die Hypoglykämien von 31 dieser Patienten sind bei der genannten Vorgehensweise nachweislich nicht durch die Auftitration von 10 mg auf 20 mg erklärbar, ein Ergebnis – Sie ahnen es bereits –, das wieder signifikant zugunsten von Dapagliflozin ausfällt.

Das Fazit zu dieser Sulfonylharnstoff-Titration ist: Wie man es dreht und wendet, im Vergleich zu Glipizid macht dieses Produkt schlichtweg weniger Hypoglykämien. Dabei ist egal, ob man das Label ganz strikt auslegt und die 20 mg für Off-Label erklärt, ob man diesen Titrationsschritt sogar ganz ausschließt, ob man Ersthypoglykämien nach der Auftitration auf 20 mg im Glipizid-Arm einfach schlichtweg ausblendet und nicht mitzählt, ob man sich Patienten mit zu Studienbeginn ganz unterschiedlichen HbA_{1c}-Werten anschaut, ob man gar Patienten im Glipizid-Arm betrachtet, die in den drei Monaten vor der Hypoglykämie durchgehend einen hohen Nüchternblutzuckerwert von > 125 mg hatten und keine Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg erhielten, oder ob man sogar Patienten aus der vergleichenden Analyse streicht, die mit 15 mg adäquat therapiert gewesen wären. Es kommt dabei immer heraus, dass Dapagliflozin signifikant weniger Hypoglykämien als Sulfonylharnstoffe verursacht. Wenn Sie sich die zwei Hypoglykämien – n=2 – in dem gesamten Studienkollektiv über vier Jahre hinweg anschauen, dann fragt man auch, wo die herkommen sollen.

Das ist die Zusammenfassung zur Sulfonylharnstoff-Titration. Der Rest wird etwas kürzer. Ich würde einfach vorschlagen, dass ich darauf noch eingehe, bevor wir dann zur Diskussion kommen. Ich denke, das wird auch der zügigste Verlauf sein.

Zur Dapagliflozin-Studie wollte ich eigentlich – ich werde jetzt ein bisschen mehr erzählen – nur sagen: Erst war die Studie, dann das Label, nicht umgekehrt! Wir haben ja keine Studie gemacht, die vom Label abweicht, sondern wir haben eine Studie vorgelegt, auf deren Basis die Zulassungsbehörde ein Label ausformuliert hat. Wenn man die Bewertungen liest, die hier oder auch durch das IQWiG erfolgen, dann mutet das so an, als würden wir Off-Label-Studien machen. Das ist Quatsch. Wir legen also eine Studie vor, die mit der Zulassungsbehörde abgestimmt wurde. Die Basisaussage war: Ihr braucht bei Dapagliflozin gar keinen Titrationsschritt, denn es ist wirksam und sicher. Die EMA hat nun einmal entschieden, dass

es aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles dieser unterschiedlichen Aufdosierungen keiner regelhaften Auftitration bedarf. Das ist bei einem anderen Produkt dieser Klasse etwas anderes. Da hatte man keine Auftitration vorgenommen, und dann sagte die Zulassungsbehörde: Wir wollen eine sehen, weil wir uns nicht ganz sicher sind. – Aber ich finde es doch gut, dass man das getestet hat, um zu wissen, dass man es nicht braucht. Das ist doch der Grund dafür, dass die Zulassungsbehörde das macht. Wir reden hier von einer Nutzenbewertung auf Basis von Zulassungsstudien.

Aber stellen wir uns einfach einmal auf den Standpunkt, dass das für die frühe Nutzenbewertung irgendwie hinderlich wäre, dann träte man doch eigentlich folgende Aussage: Der Hersteller führt in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde eine Studie mit Auftitration durch. Die Zulassungsbehörde ist nach Sichtung der Daten davon überzeugt, dass es keiner Auftitration bedarf und spricht ein entsprechendes Label aus. Jetzt sitzen wir hier, beschäftigen uns mit der Bewertung, die das IQWiG veröffentlicht hat, und der Meinung, die möglicherweise auch der G-BA vertritt, dass die frühe Nutzenbewertung dadurch irgendwie gestört oder es ihr hinderlich wäre oder gar unmöglich wird. Das muss man sich einmal vergegenwärtigen. Im Umkehrschluss würde das ja bedeuten, dass wir nichts anderem als der Forderung gegenüberstehen, eine weitere Studie zu machen, in der wir von Anfang an gegenüber 10 mg Glipizid vergleichen. Dann bin ich auf den Einwand gespannt, ob wir dadurch nicht auch zwei unterschiedliche Therapieregime miteinander vergleichen würden, weil im SU-Arm auftitriert wird. Auch das kennen wir aus Verfahren und Beschlüssen, in denen man – Stichwort Linagliptin – gesagt hat: Wenn Ihr den einen Studienarm auftitriert und den anderen nicht, dann sind das zwei Therapieregime. – Das kommt mir auch irgendwie von den Insulinbewertungen bekannt vor, die es ja im Segment des Add-on-Insulins durch die Bank weg nicht geschafft haben. Wie man es also dreht und wendet: Es ist ein bisschen schwierig, sich vorzustellen, dass das an so einer Formalie scheitern soll wie der Frage von 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg, hinsichtlich der die EMA am Ende sagt: 10 ist gut.

Letztlich kann man – Sie spüren das gerade – auch sagen: Na ja, macht es doch anders. – Damals hätten wir es gar nicht anders machen können. Als wir die Studie aufgesetzt haben, hat noch keiner das Akronym AMNOG gekannt oder es sich ausgedacht. Es ist also faktisch unmöglich, auf so einen Einwand einzugehen. Man würde sich immer wünschen, dass es für so etwas auch Übergangsphasen gäbe, aber wir müssen nun einmal mit dem vorliebnehmen, was wir haben. Ich kann nur noch einmal wiederholen: Aus meiner Sicht ist es so, dass die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung grundsätzlich Bewertungen der Zulassungsstudien und nicht etwa regelhaft die Durchführung einer neuen Studie vorsieht. Nehmen wir also einmal an, wir hätten keine Auftitration durchgeführt, dann – das hatte ich eben ausgeführt – wäre es möglicherweise so gewesen, dass wir uns damit dem Vorwurf ausgesetzt gesehen hätten, dass wir eben nicht wie bei den Sulfonylharnstoffen auftitriert haben.

Um also mit Problematiken wie dieser in der frühen Nutzenbewertung umzugehen, gibt es doch eigentlich gerade die Abstufung bezüglich der Ergebnissicherheit oder auch Instrumente wie eine Befristung des Zusatznutzens unter Erteilung von Studienauflagen. Wenn das der Wunsch ist, wenn sich dieses Gremium also wünscht, dass eine Studie mit 10 mg im Vergleich zu einem SU, das auftitriert wird, startet, dann würde ich mich freuen, wenn dieser Wunsch auch ausgesprochen wird. Das möchte ich an dieser Stelle auch noch einmal ganz klar sagen. Aber einmal ganz ehrlich: Wer in dieser Runde glaubt denn, dass eine solche Studie zu dezidiert anderen Ergebnissen als die Studie käme, die wir vorgelegt haben? Und

wenn man auf die ganzen Sensitivitätsanalysen blickt, die wir hier vorgelegt haben, weiß ich nicht, ob das angemessen wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, ich kann Sie jedenfalls trösten: Mit Glauben hat das hier wenig zu tun, sondern wir versuchen, es relativ wissenschaftlich zu machen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja, aber auch in der Wissenschaft gibt es ja Glaubenssätze. – Abschließend zur Metformin-Vorbehandlung: Da war die Fragestellung, auch aus der Bewertung der Monosubstanz, ob die Patienten mit Metformin ausreichend vorbehandelt seien. Dazu nur noch einmal der Hinweis: Die niedrigste Metformin-Dosis in der Fixkombination beträgt 1.700 mg. Wir haben schlichtweg keine Patientendaten zu Patienten mit < 1.500 mg vorgelegt, sondern nur zur Zielpopulation, die in der Fixkombination – in der niedrigsten Dosierung dann 1.700 mg – erreichbar ist. Da ist dem IQWiG offenbar ein Copy-and-Paste-Fehler aus dem ersten Verfahren zu Dapagliflozin unterlaufen, in dem ja auch andere Metformin-Dosen nötig waren. Wir kennen das hohe Arbeitsaufkommen auch. Die Arbeitsökonomie verleitet dazu. Ich hoffe, dass man trotzdem noch einmal frisch auf die Daten blicken wird. 1.700 mg ist also die geringste Dosis.

Zu der Frage, ob man jetzt auch irgendwie 3 g Metformin hätte nehmen sollen oder müssen oder ob es mehr Patienten hätte geben müssen, die man mit 3 g vorthapiert, vielleicht einfach nur einmal zur Erinnerung: Die AkdÄ – die Kollegen sind ja hier auch vor Ort – empfiehlt eine Maximaldosis von 2,55 g, also 2.550 mg, nicht zuletzt aufgrund der Gefahr tödlicher Laktatazidosen bei noch höheren Dosen. 2.550 mg ist in vielen Ländern die maximal zugelassene Dosis. Wir sprechen über eine internationale Studie, die im Rahmen der Zulassung durchgeführt wurde. Im deutschen Versorgungskontext gibt es gerade einmal 1,3 Prozent aller Patienten, die überhaupt 3 g Metformin bekommen und offensichtlich auch irgendwie vertragen. Die Reduktion der Metformin-Dosis ist ja bei einer Umstellung auf die Fixkombination von Dapagliflozin und Metformin möglich, und sie wurde auch in früheren Verfahren der Nutzenbewertung so akzeptiert. Die Metformin-Dosis war by the way in beiden Studienarmen gleich und lag im Mittel bei über 2 g. Mit Dapagliflozin/Metformin in der Fixed-Dose-Kombination sind nur Metformin-Dosierungen von 1.700 mg und 2.000 mg erreichbar. Also ist die Relevanz dessen, dass kein Patient in der Studie 3 g Metformin bekommen hat, aus Sicht des Labels auch irgendwie nicht ersichtlich. Ich glaube also auch aus früheren Verfahren, dass nicht die Metformin-Frage, sondern eher die Frage der SU-Titration die Gretchenfrage in diesem Verfahren sein wird.

Abschließend komme ich zur Sicherheit: Die Zulassungsbehörden weltweit – Sie hatten es eingangs erwähnt – haben dem Produkt ein positives Nutzen-Risiko-Profil zugesprochen und die arzneimittelrechtliche Zulassung erteilt, darunter auch die FDA, die EMA und die Schweizer Behörden. Aus Gesprächen nach der letzten Dapagliflozin-Anhörung weiß ich, dass insbesondere die damals fehlende FDA-Zulassung zu ablehnenden Stimmen in diesem Gremium geführt hat, auch wenn aus meiner Sicht doch die EMA die für Deutschland zuständige Zulassungsbehörde bleibt. Das wissenschaftliche Beratungskomitee der FDA hat mit 13:1 Stimmen die Zulassung von Dapagliflozin empfohlen, und die FDA hat die Zulassung für Dapagliflozin und die Fixkombination mit Metformin mittlerweile auch erteilt.

Ich habe mir die Mühe gemacht, das letzte Anhörungsprotokoll einmal auf einer großen Seite auszudrucken und alles, bei dem es um Sicherheitsfragen ging, gelb zu markieren. Das wa-

ren etwa zwei Drittel der letzten Anhörung. Insofern kann ich einfach nur sagen, dass das offensichtlich ein sehr relevantes Thema für dieses Gremium ist. Das ist so auch in Ordnung und richtig. Aber im Vergleich zu Glipizid – das muss man noch einmal klar formulieren; das ist ja eine vergleichende Bewertung – gibt es keine signifikante Häufung von unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch oder aber zum Auftreten von Tumoren führen, mithin also keinerlei formale oder inhaltliche Grundlage dafür, den via Hypoglykämien oder – darauf werde ich später zu sprechen kommen – via Gewichtsreduktion aufgezeigten Zusatznutzen von Dapagliflozin im Rahmen der frühen Nutzenbewertung abzusaldieren. Falls es noch umfangreiche Fragestellungen hierzu gibt, haben wir mit Frau Rohwedder eine Kennerin der klinischen Entwicklung von Dapagliflozin dabei, die das Programm seit vielen Jahren ganz eng betreut und heute für jede Ihrer Fragen gerne zur Verfügung steht.

Zum Thema der patientenrelevanten Endpunkte: Wir haben über Hypoglykämien gesprochen, die das Produkt vermeidet. Hypoglykämien können ja tendenziell auch lebensbedrohlich sein. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sieht in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hypoglykämien einen Zusatznutzen.

Ich möchte noch einen Schlenker machen, weil das bei der letzten Anhörung auch ein Thema war: Ausweislich der Fachinformation ist es ja bei mehr als 10 Prozent der SU-Patienten so, dass sie eine Gewichtszunahme durch die permanente Insulinausschüttung erleiden. Sie essen gegen die Hypoglykämien und nehmen so dann auch mehr Kalorien zu sich. Das ausgeschüttete Insulin führt ja zum Fettgewebsaufbau; ich glaube, das wissen Sie alle besser als ich. Unter Dapagliflozin gibt es diese Nebenwirkung nicht. Die Patienten nehmen in der Regel ab, auch durch die Wirkungsweise bedingt. Das ist insofern relevant, als auch die leitliniengestützten Therapieziele einer Typ-2-Diabetes eine Gewichtsabnahme ausdrücklich wünschen bzw. eine Zunahme vermeiden wollen.

Bei der Anhörung zur Monosubstanz hatten Sie uns gefragt, was denn nun eine Gewichtsveränderung von 5 kg, die wir zeigen können, im Vergleich eigentlich bewirken würde. Sie monierten, dass wir nicht die Body-Mass-Index-Veränderung aufzeigen würden. Das können wir nun tun; das können wir Ihnen vorlegen. Das haben wir bis heute noch geschafft. Wir können – das zeigen die Auswertungen – für knapp ein Viertel aller Patienten, die Dapagliflozin in diesem 4-Jahres-Zeitraum bekommen haben, eindeutig belegen, dass der BMI-Index um eine Kategorie sinkt. Wenn ich von Kategorien spreche, dann heißt das, die Patienten haben nicht mehr einen BMI von über 30 und gelten damit als fettleibig, sondern sie erreichen eine Kategorie darunter, einen BMI von 25 bis 30. Sie kommen also von „fettleibig“ – über 30 – auf „übergewichtig“ – 25 bis 30 – oder sogar auf „normgewichtig“, also auf einen BMI von unter 25. Bei Glipizid schaffen die Patienten das nicht. Im Gegenteil: Per Saldo steigt die Kohorte in den BMI-Kategorien an. Auch das ist zugunsten von Dapagliflozin statistisch signifikant.

Das ist sicherlich anders, und zwar erstens anders als beim letzten Mal bezüglich der 4-Jahres-Daten, und zweitens auch anders als bei jedem anderen Verfahren, das Sie hier schon einmal besprochen haben, sowie hinsichtlich Daten, die andere vorlegen können. Das schafft so erst einmal keiner. Ich hatte immer den Eindruck, dass die Nebenwirkung bezüglich des Gewichts eben auch eine relevante ist. Wir haben uns noch einmal vor Augen geführt, dass das IQWiG zum Beispiel Exenatide bewertet hat und dabei davon gesprochen hat, dass das Gewicht ein irgendwie patientenrelevanter Endpunkt sei. Insofern sehen wir durch den Einsatz von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin neben der Vermeidung

von Hypoglykämien auch einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch die bei Dapagliflozin erzielbare Gewichtsreduktion, gemessen am Absinken der Patienten auf den BMI-Skalen.

Ich bin fast am Ende meiner Ausführungen; bleiben Sie noch kurz bei mir. – Es ist ja auch immer eine Frage, wie man die Qualifizierung des Zusatznutzens gestalten soll. Die Eingangsthese war ja, dass es nicht um die Frage „Ob?“, sondern nur um die Frage „Wie groß?“ geht. Würde man jetzt einer strikten Auslegung des Glipizid-Labels folgen, wie wir es auch verschiedentlich hören, so würde man vermutlich statt des von uns gesehenen beträchtlichen Zusatznutzens im Hinblick auf eine Hypoglykämie-Vermeidung einen geringen Zusatznutzen zusprechen. Ich glaube, das ist sozusagen auch im Hinblick auf den zusätzlichen Aspekt der Verbesserung des BMI ein deutlich nutzenstiftendes Profil des Produktes. Wer immer noch nicht quantifizieren mag, aus welchen Gründen auch immer, der sei auf die vierte Kategorie in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung verwiesen. Es gibt, wie gesagt, ja immer noch die Möglichkeit der Abstufung bezüglich der Ergebniswahrscheinlichkeit, und am Ende gäbe es auch die Möglichkeit, uns zu sagen, wie die Studie für SU denn aussehen sollte, falls sie jetzt nicht vorliegt.

Wir haben uns natürlich auch Gedanken darüber gemacht, was das hinsichtlich der Zuerkennung eines Zusatznutzens bedeuten würde. Wir wissen aus Gesprächen – das ist ein Punkt, der immer mal wieder kommt –, dass es große Angst gibt, dass dieses Produkt zu breit eingesetzt wird. Wir können uns da Einschränkungen vorstellen, die, wie ich glaube, auf Basis der Daten auch per Arzneimittel-Richtlinie positioniert werden könnten. Man könnte ja sagen, dass es Patienten bekommen sollten, die aus beruflichen Gründen kein Hypoglykämie-Risiko haben sollten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoffen aufweisen oder die unter einer SU-Auftitration gemäß einer gültigen Fachinformation bereits eine Hypoglykämie erfahren haben. Das alles kann man ja zur Bedingung machen, wenn man nicht möchte, dass das Produkt breit eingesetzt wird. Wenn man möchte, auch von ärztlicher Seite, dass es nur bestimmten Patienten zur Verfügung gestellt wird, könnte man Einschränkungen vornehmen. Das Einfachste wäre: Man knüpft das an die Teilnahme von Ärzten am DMP-Programm, also es dürfen nur diejenigen anwenden, die sich an DMP-Programmen beteiligen, bestimmte Qualitätskriterien erfüllen und sich fortbilden. Das könnte man sich vorstellen.

Letztlich möchte ich nur darauf hinweisen, dass wir zeitgleich zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages zur Monosubstanz Dapagliflozin auch den Preis für die Fixkombination deutlich gesenkt haben. Es hat ja einige Gesetzesänderungen gegeben, die sozusagen ein „Laufen über Wasser“ für solch eine Konstellation in Zukunft schwieriger oder unmöglich machen. Aber vor dem Hintergrund der vorgestellten Anwendungsbeschränkungen und der Tatsache, dass wir den Preis abgesenkt haben und im Falle eines Zusatznutzens verhandeln müssten, glaube ich, dass die Angst vor einer großen GKV-Ausgabenwelle nicht so groß sein muss und den Blick auf die Daten nicht verstellen sollte. Gleichwohl sollten die Arzneimittelkosten im Beschluss natürlich angepasst werden, weil das Dossier ja zur Markteinführung eingereicht wurde.

Ein letzter Aspekt, die Lebensqualität; auch dazu kommen ja immer Fragen. Wir haben in placebokontrollierten Studien über den Fragebogen SHIELD-WQ-9 gesehen, dass wir mit Blick auf Gewichtsreduktion unter Dapagliflozin bei Patienten signifikante Verbesserungen der Lebensqualität erzielen. Auch das ist in Verbindung mit dem BMI-Argument sicher ein wichtiges Argument, um über die Frage zu befinden, ob dieses Produkt einen Zusatznutzen

hat, und vor allen Dingen, welche Dimension er hat. – Damit möchte ich schließen und freue mich auf die Diskussion. Ich vermute, Sie haben einige Fragen vorbereitet oder haben auch Fragen zu dem, was ich gerade ausgeführt habe. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Runge. – Bevor ich die Fragerunde eröffne, möchte ich gerne noch zwei Bemerkungen machen und habe dann von mir aus einige Fragen.

Zunächst als Vorbemerkung: Sie haben gesagt, dass Sie sich noch einmal die Anhörung zur Monosubstanz angesehen haben, und haben auf die Schwerpunkte der damaligen Anhörung hingewiesen. Ich will darauf hinweisen, dass man das komplette Verfahren zusammen sehen muss. Das, was sich als Schwerpunktthema bei Anhörungen herausstellt, muss nicht unbedingt der Schwerpunkt der Entscheidung sein; es kann einer sein, aber daraus kann man ohne Weiteres die Thematik in der Zielrichtung ableiten. Sie können davon ausgehen, dass in die Betrachtung alles einfließt, was da ist, nicht nur das, was sich aus einer Anhörung ergibt.

Zweite Vorbemerkung – das möchte ich Ihnen auch ganz persönlich zusichern; das sehe ich jedenfalls anhand der gesamten vorbereiteten Unterlagen usw. –: Sie können sicher sein, dass insofern nach Betrachtung der Monosubstanz kein Vorurteil besteht, sondern dass im Grunde ganz offen alles gesichtet und gewertet wird, was an Fakten da liegt.

Nun würde ich gern drei Fragen stellen. Zunächst: Sie hatten einleitend neue Daten angekündigt und haben dann auf das Thema BMI-Betrachtung hingewiesen. Sind das die neuen Daten, oder gibt es darüber hinaus noch irgendwelche Daten, die vorgetragen oder vorgebracht werden könnten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): In der Tat haben wir die Daten zum BMI just ausgewertet. Diese können wir gerne zur Verfügung stellen. Es sind Auswertungstabellen, wie man sie aus Studien kennt. Das sind neue Daten.

Zur Lebensqualität kommt häufig die Frage: Welche Daten haben Sie hierzu? – Wir haben ja eine vergleichende Betrachtung Glipizid vs. Dapagliflozin. In der Studie war das nicht so ein relevantes Thema. Wir hatten zwar den EQ-5D – der ist nicht besonders sensitiv im Anwendungsgebiet Insulin – und dann noch einen anderen Fragebogen zur Therapiezufriedenheit, die sorgfältigere Untersuchung der Lebensqualität hat aber in placebokontrollierten Studien stattgefunden. Aber in Verbindung mit dem Argument, dass wir beim BMI deutlich absinken, also signifikant, kann man sich vorstellen, dass das für die Patienten – Ich meine, das ist ein relevantes Therapieziel. Als ich noch hinter dem Tresen gestanden habe und Diabetiker beraten habe, kam als Kern immer die Frage: Wie ist das mit dem Gewicht, wie bekomme ich das Gewicht unter Kontrolle? – Das ist für Patienten äußerst relevant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir werden uns sicherlich damit beschäftigen. Frage ist nur: Liegen die Daten, die Sie gerade angesprochen haben, dem Ausschuss vor, oder wo sind die? Ich frage deswegen, weil ich sie durchaus interessant finde. Ich will jetzt keiner Bewertung vorgreifen, aber es wäre allein schon interessant zu wissen, wenn Sie zum Beispiel den Korridor ansprechen von Fettleibigkeit zu Übergewicht, wie die Grenzüberschreitungen aussehen: Kommt jemand von 31 nur auf 29 oder von 31 auf 25? Es geht also im Grunde um die Frage der Mächtigkeit der Veränderung. Ergibt sich diese aus den Daten? Gibt es diese Daten? Kann man sie haben? Legen Sie sie vor?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja, die können wir Ihnen direkt da lassen. Wir haben sie ausgedruckt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre gut. – Bei meiner zweiten Frage geht es um den Einsatz des Kombiwirkstoffes plus Insulin. Da habe ich jedenfalls den Unterlagen entnommen, dass Kritik an den Post-hoc-Auswertungen geübt wurde, weil da wohl unklar blieb, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung oder -anpassung stattgefunden hat. Vielleicht könnten Sie sich dazu äußern. Da gibt es eine Unklarheit, vielleicht kann man das klären.

Drittens würde mich noch interessieren, wie Sie mit den Bemerkungen im EPAR zur Frage der Veränderung der Risikorelevanz umgehen. Wie bewerten Sie das? Ich zitiere mal ganz kurz daraus: no change or increased risk. – Wie sehen Sie das: Ist das Risiko gleichbleibend hoch, ist es niedriger, oder wie bewerten Sie das insbesondere vor dem Hintergrund der Einlassung der AkdÄ, auf die ich gleich noch einmal zu sprechen komme?

Also: Die erste Frage war zu neueren Daten. Sie ist erledigt; andere gibt es dann wohl nicht. Dann die Frage zu der Post-hoc-Auswertung. Drittens die Frage: Wie gehen Sie mit dem EPAR um? Wenn Sie das beantworten könnten. – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Darf ich Sie bitten, die Frage zur Insulindosierung zu wiederholen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meinen Unterlagen entnehme ich, dass insbesondere hinsichtlich der Verordnung Metformin plus Insulin – es geht also im Grunde um die Post-hoc-Auswertungen – die Frage gestellt wurde, ob danach nicht unklar sei, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung/-anpassung stattgefunden habe. Es tauchte die Frage auf: War das eine Notfalltherapie, oder wie ist das zu bewerten?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): In Add-on-Insulinstudien war Insulin natürlich die Background-Therapie, die Therapie, die Patienten erhalten haben. Dazu haben sie dann Dapagliflozin plus Metformin vs. Metformin alleine bekommen. Die Insulindosierung war in den Studien weitgehend stabil, wobei es keine großen Vorgaben zur Zielwerttitration gab. Wir haben die Daten für das Protokoll ursprünglich so ausgewertet, dass wir die Patienten, die eine Insulindosiserhöhung um mehr als 10 Prozent hatten, aus der Auswertung ausgeschlossen haben. Für den Zweck der Nutzenbewertung haben wir die Insulindosierung letztendlich nicht zensiert, sondern haben auch die Patienten, deren Insulindosis während der Studie erhöht wurde, explizit in der Auswertung belassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber da taucht die Frage auf, in welchem Umfang die Dosierung erhöht oder erniedrigt wurde. Ist das nach Ihrer Auffassung unklar, oder wird das nur falsch betrachtet?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – EPAR?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die Insulindosierung war nach zwei Jahren letztendlich ein wenig erhöht, und zwar betrug der Unterschied fünf Einheiten.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn ich ergänzen darf: In diesem Segment, also in dem Segment mit Dapagliflozin, Metformin und Insulin, sehen wir auch eine Gewichtsreduktion.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich zur Kenntnis. – Meine zweite bzw. dritte Frage war, wie Sie den EPAR bewerten hinsichtlich der Frage der Minimierung bzw. Steigerung des Risikos, der Risikorelevanz. – Also, zum Thema Krebsrisiko.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Beziehen Sie Ihre Frage speziell auf Blasenkrebs?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich wollte Ihnen nur die Gelegenheit geben, das Thema überhaupt noch einmal anzusprechen, sich dazu zu erklären. – Ja, Sie können das jetzt auch diversifizieren.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir sind generell sehr zufrieden mit dem Assessment der EMA, dem die FDA mittlerweile gefolgt ist, das besagt, dass die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass es eine Verbindung zwischen Dapagliflozin und einem Krebsrisiko gibt. Das entspricht ebenso unserem Assessment. Wir verfolgen das natürlich auch weiterhin in großen Studien, um zu schauen, ob es nicht doch ein Signal gibt. Aber generell ist der Standpunkt angesichts der vorliegenden Daten, dass es keinerlei Verbindung gibt, dass Dapagliflozin irgendwelche Krebsarten auslöst oder weiter fördert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, das nehme ich zur Kenntnis. – Dann geht meine Frage jetzt an die Vertreter der AkdÄ. Mich würde die Positionierung der AkdÄ zu dieser Thematik interessieren. Wer möchte antworten? – Herr Grandt, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Herr Runge, wir sind gar nicht mit Ihnen auseinander. Auch die AkdÄ sieht und adressiert in ihrer Stellungnahme eine deutlich geringere Rate von insbesondere leichten Hypoglykämien unter Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin. Darüber, dass das ein therapeutischer Vorteil für die Patienten ist, gibt es auch gar keine Diskussion. Sicherlich ist auch eine Gewichtsreduktion ein Vorteil für diese Patienten. Man kann diese Vorteile aber nicht gleichsetzen mit dem Zusatznutzen des Arzneimittels insgesamt, weil dazu noch weitere Aspekte zu berücksichtigen sind. Man würde sich natürlich Endpunktstudien zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität oder zu mikrovaskulären Schäden wünschen, um das beurteilen zu können. Diese Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liegen nicht vor.

Ein weiterer Aspekt ist das potenzielle Schadenpotenzial; das wurde gerade angesprochen. Da kann man aufgrund der Daten, die uns vorliegen, zumindest sagen, dass zum einen Genitalinfektionen mit 6,6 Prozent vs. 1,1 Prozent relevant häufiger sind. Auch ist uns bei diesen Daten immer wieder aufgefallen, dass es eine fünffach höhere Inzidenz bösartiger Blasen-tumore gibt. Ich glaube, da können wir folgenden Konsens erzielen: Wir alle würden uns wünschen, dass es weitere Daten gibt, um diesen Aspekt mit ausreichender Sicherheit beurteilen zu können. Aber auf Grundlage dessen, was uns jetzt vorliegt, können wir zu diesem Signal nichts weiter sagen, außer dass die Inzidenz doch höher ist. Ich glaube, auch die EMA hat jetzt gefordert, ein dementsprechendes Risk-Assessment zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Runge, wollen Sie das kommentieren? Sie können das aber auch so stehen lassen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das kommentieren wir natürlich gerne. – Ich finde das immer spannend. Ich stimme ja zu, dass es wünschenswert wäre, Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten zu haben, aber wir sind jetzt in der frühen Nutzenbewertung. Wir führen

eine Studie durch – das ist die sogenannte DECLARE-Studie –, in der wir genau das untersuchen, nämlich was die Risikoveränderung hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte ist. Aber der Umkehrschluss, wenn es um die Entwicklung von Substanzen geht, wäre doch: Man wartet fünf, sechs Jahre mit der Markteinführung, bevor solche Daten vorliegen. Das ist eine Meinung, die man durchaus vertreten kann, die ich in Teilen auch verstehen kann, aber sie entspricht eigentlich nicht dem, mit dem wir uns hier befassen, nämlich einer frühen Nutzenbewertung nach einer Arzneimittelzulassung.

Zum Thema unerwünschte Ereignisse. Ich hatte es erwähnt: Ja, die Substanz macht mehr Genitalinfektionen als eine Therapie mit Glipizid. Dafür macht Glipizid ganz viele andere Dinge, die Dapagliflozin nicht macht. Wir haben eine vergleichende Bewertung. Diese vergleichende Bewertung zeigt, dass es keine Unterschiede gibt in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, von schweren unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führen. Ich finde, in der Diskussion findet immer eine Absaldierung statt, man spricht nur über ein bestimmtes Infektionsrisiko, aber es geht doch um eine vergleichende Bewertung. Nichtsdestotrotz ist das relevant für den Patienten; das möchte ich auch nicht in Abrede stellen. Das sind sehr relevante Fragen: Sind die Infektionen schwerwiegend? Sind sie rekurrend? Welche Folgen hat das für die Patienten? – Natürlich ist das relevant. Man muss auch in der täglichen klinischen Praxis damit umgehen und muss den Patienten aufklären; ich nenne als Stichwort zum Beispiel Hygienemaßnahmen. Aber das ist nun einmal das Profil dieser Substanz. Wie jede andere Substanz auch hat sie ihre Vor- und Nachteile.

Mit Blick auf die Tumorinzidenz: Wenn man sich ansieht, ob das relative Risiko im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen erhöht ist, irgendeinen Tumor zu entwickeln, dann stellt man fest, dass das Risiko im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen nicht erhöht ist. Nicht zuletzt aufgrund der Detektion und des Follow-ups stellt man ein Auftreten solcher Fälle bei Dapagliflozin fest. Diese sehen wir uns genauer an und können dafür wirklich gute Erklärungen finden. Das glaube ich wirklich, sonst würde ich das auch nicht in diesem Gremium vertreten. – Ich möchte hierzu an Frau Rohwedder übergeben, die sich die Daten ja regelmäßig ansieht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Für uns besteht bisher wirklich Grund zur Annahme, dass die erhöhte Inzidenz auf ein Detektions-Bias zurückzuführen ist. Die klinischen Fälle von Blasenkrebstumoren, die wir gesehen haben, spiegeln wirklich das komplette Leben wider: Das sind typische Risikopatienten; die Tumore, die auftreten, sind absolut unterschiedlich. – Es gibt also nichts, wodurch man davon ausgehen kann, dass das von einem Medikament induziert worden ist. Cyclophosphamid, ein Medikament, das bewiesenermaßen Blasenkrebstumore auslöst, hat ein komplett anderes Bild; dort weiß man genau, wie lange es dauert, bis diese Tumore auftreten, nämlich teilweise bis zu zehn Jahre. Bei Dapagliflozin sind sämtliche Tumore innerhalb der ersten zwei Jahre aufgetreten, einige bereits nach wenigen Wochen, die Hälfte innerhalb von sechs Monaten. Es besteht also keinerlei Plausibilität, dass diese wirklich durch ein Medikament verursacht worden sind. Wir denken, wie gesagt, dass es ein Detektions-Bias ist: Die Patienten sind aufgrund einer Hämaturie, die aufgetreten ist, weiter untersucht worden, wodurch dann der Blasentumor diagnostiziert worden ist. Die Patienten haben durch das Medikament eine erhöhte Diurese, was dann eher dazu führt, dass weitere Diagnostik stattfindet.

In der großen Outcome-Studie DECLARE sehen wir uns das jetzt ganz besonders an. Alle Patienten, die eingeschlossen werden, werden, bevor sie die Studienmedikation erhalten, auf Hämaturie gescreent. Die Ärzte haben ungefähr zehn Wochen Zeit, bevor die Patienten mit der Studienmedikation starten können, diese Hämaturie abzuklären. Bereits in den ersten Wochen konnten wir mehrere Patienten mit Blasenkrebs diagnostizieren, bevor sie überhaupt die Studienmedikation erhalten haben, nur weil endlich untersucht wurde, woran die Hämaturie liegt. Bei vielen Patienten kommt einfach nur heraus, dass sie einen Nierenstein oder Harnwegsinfektionen haben, aber das genaue Nachverfolgen der Hämaturie führt eben auch zu einer erhöhten Anzahl von Diagnosen von Blasenkrebs.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Um das vielleicht noch einmal etwas laienhafter auszudrücken – mir hilft das manchmal selber –: Im Prinzip hatten die Patienten möglicherweise sogar das Glück, früher detektiert zu werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das lasse ich jetzt so stehen. Ich bin ganz dankbar für diese Hinweise, deswegen habe ich nachgefragt. – Jetzt eröffne ich die Fragerunde. Als erstes hat sich Frau Bickel gemeldet.

Frau Bickel: Auch mich würde die Rate der aufgetretenen Blasenkarzinome interessieren. Sie sagten, Sie haben 4-Jahres-Daten. Es müsste jetzt also weitere Daten geben, auch im Vergleich zum Vergleichsarm.

Die zweite Frage, die sich anschließt und die mich nach wie vor umtreibt, betrifft die Glipizid-Dosierung. Sie machen eine Studie mit Saxagliptin und dosieren gemäß Fachinformation auf. Das machen Sie in der Studie mit Glipizid nicht. Warum haben Sie hier einen anderen Weg gewählt?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich möchte an dieser Stelle meinen Ausspruch wiederholen: Erst war die Studie, dann das Label. Sie sagen: Da machen Sie das gemäß der Fachinformation, und dort machen Sie es nicht gemäß der Fachinformation. – Nein. Wir haben mit der Zulassungsbehörde ein Studiendesign abgestimmt, welches bei Dapagliflozin eine Auftitration vorsah, und in Anlehnung daran wurde das Glipizid auftitriert. Insofern ist immer in einem Dialog mit der Zulassungsbehörde geschildert worden, wie man sich die Substanzen anschaut.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Bickel, bevor Frau Zentner dran ist. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Da habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es um die Glipizid-Dosierung. Sie haben in der Saxagliptin-Studie eine Aufdosierung von Glipizid gewählt, die auch den 15 mg-Schritt einschloss. Das haben Sie im Dapagliflozin-Arm nicht gemacht. Da frage ich mich: Warum machen Sie das an dieser Stelle nicht, wenn Sie doch schon einmal eine andere Studie gemacht haben, in der Sie genau das getan haben?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Auch das hört sich so an, als hätten wir dabei sämtliche Freiheitsgrade. Der Prozess, wie man solche Dosierungsschemata macht, ist ein iterativer Prozess mit den Zulassungsbehörden. In einem Fall sagt man eben „Es geht um 2,5 mg, 5 mg und 10 mg, und analog dazu wollen wir auch die Dosierung der Vergleichssubstanz verdoppeln“, und in einem anderen Verfahren hat man das nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt tauchte die Frage der Vergleichbarkeit auf. Der Hintergrund der Frage war doch: Gibt es Unterschiede, die die Betrachtung im Grunde genommen wieder schwierig machen? Ich habe das noch nicht verstanden. Sie sagen „Das ist halt so abgesprochen worden“, aber für plausibel halte ich die Frage von Frau Bickel im Grunde schon, wieso man es in der einen Richtung so macht und in der anderen Richtung nicht. – Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Letztlich sind die beiden Studien nicht vom gleichen Team gemacht worden. Der Grund dafür, dass Glipizid titriert wurde, ist tatsächlich, dass beide Arme titriert wurden. Es gab drei Titrationsschritte, und diese wurden entsprechend umgesetzt. Natürlich muss man eine ausreichend hohe Dosierung von Glipizid wählen, damit auch mit Sicherheit bewiesen werden kann, dass eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff in einer adäquaten Dosis gegeben ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ich weiß nicht, ob Sie das noch einmal kommentieren wollen. Ansonsten muss man das so stehen lassen. – Frau Bickel, noch einmal.

Frau Bickel: Mich interessiert noch das Thema der Blasenkarzinome; das war ja meine erste Frage. Ich würde gerne diese 4-Jahres-Daten kennen. Zusätzlich würde ich gerne wissen, ob es Spontanmeldungen über Blasenkarzinome gab.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die jetzige Aussage bezieht sich auf das gesamte Studienprogramm, im Rahmen dessen wir ja schon mehr als 6.000 Patienten mit Dapagliflozin und knapp 3.500 Patienten im Vergleichsarm – das bedeutet, hauptsächlich mit einem Placebo, aber auch mit Metformin oder Glipizid, also nicht auf die eine, einzelne Studie bezogen – behandelt haben. Wir haben die Daten zu verschiedenen Zeitpunkten zusammengepoolt, um sie den Zulassungsbehörden vorzulegen. Das, was wir über die europäische Zulassungsbehörde eingereicht haben, war Stand von April 2011. Dort hatten wir ein Verhältnis von 9:1, immer in Anbetracht dessen, dass wir halt mehr Patienten mit Dapagliflozin als im Vergleichsarm behandelt haben.

Der nächste Cut, den wir gemacht haben, war dann im November 2012. Innerhalb dieses Zeitraums von fast eineinhalb Jahren gab es nur einen einzigen weiteren Fall, obwohl viele Studien immer noch weitergelaufen sind. Seitdem gab es keinen weiteren Fall, der nach den klinischen Studien, die mittlerweile entblindet worden sind, berichtet worden ist. Es gibt mittlerweile innerhalb der DECLARE-Studie, die natürlich noch nicht entblindet ist, sehr frühe Fälle, die durch diese Hämaturie-Screenings gefunden worden sind, teilweise zwei Wochen nach Start der Medikation, bei denen man eigentlich davon ausgehen kann, dass es sicherlich keinen Zusammenhang gibt, und von denen wir auch nicht wissen, ob sie sich auf Dapagliflozin oder ein Placebo beziehen. Allerdings gibt es in den entblindeten Studienprogrammen bis zum heutigen Tag keinen einzigen neuen Fall.

Zu Spontanberichten: Die Zulassung ist mittlerweile weltweit in sehr vielen Ländern erfolgt, schon seit eineinhalb Jahren. Wir haben seitdem erst einen einzigen Fall zu verzeichnen gehabt, in dem berichtet worden ist, dass Blasenkrebs diagnostiziert worden ist. Hier kann man natürlich schlecht Vergleiche ziehen. Das ist aber, obwohl, wie gesagt, das Augenmerk sehr stark darauf gerichtet ist, bisher erst ein einziger Fall in einer sehr, sehr langen Periode gewesen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Zentner, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Zentner: Ich würde zu diesem Themenkomplex gerne noch eine weitere Frage stellen. Sie haben geäußert, dass Sie denken, dass die auftretenden Tumore, die Sie beobachtet haben, gegebenenfalls auf ein Detektions-Bias zurückzuführen sind. Können Sie mir noch einmal erklären, warum dieses Auftreten von Hämaturie – jetzt nur im Falle von Dapagliflozin – sozusagen gegebenenfalls ein Bias auslöst und im Vergleichs- oder Kontrollarm nicht? Das ist für mich nicht nachvollziehbar.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir haben uns Hämaturie im Vergleichsarm und im Dapagliflozin-Arm angeschaut. Das ist vergleichbar. Das heißt, von daher ist es schon nicht so ganz offensichtlich, warum sie bei dem einen Arm eher als bei dem anderen Arm detektiert wird. Es ist aber natürlich schon so, dass das Augenmerk des behandelnden Arztes durch den Wirkmechanismus von Dapagliflozin – durch die Diurese und durch die erhöhten Infektionen – eher auf diese Symptome geleitet wird, sodass dort halt häufiger solche Untersuchungen stattfinden. Häufig wurde Blasenkrebs gefunden, weil man nach einem Nierenstein oder nach Ähnlichem schaute. Man hat das dann in bildgebenden Verfahren gesehen.

In den bisherigen Studien haben wir nicht genau erfasst, welche weiteren Untersuchungen gemacht worden sind. Deshalb konnten wir das nicht klar darlegen. Das machen wir jetzt in der Outcome-Studie anders, in der wir genau erfassen, ob zytologische Untersuchungen und bildgebende Untersuchungen gemacht wurden, um am Ende ganz klar zeigen zu können: Ja, bei Patienten, die Dapagliflozin erhalten, wurden auch häufiger weitergehende Untersuchungen durchgeführt, die dann dazu führen, dass die Tumore gefunden werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Rohwedder, wann wird es die Ergebnisse der Outcome-Studie geben?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Geplant ist das Ergebnis für 2019.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Darf ich das noch ergänzen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte, Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es ist heute ja schon einmal erwähnt worden: Es gab doppelt so viele Patienten im Dapagliflozin-Arm wie im Vergleichsarm. Das heißt, es gab 9 Patienten unter Dapagliflozin und 1 Patienten unter anderen Therapien. Wenn wir die jetzt 1:1 setzten, dann wären das entsprechend 4,5 Patienten im Dapagliflozin-Arm und ein Patient im Vergleichsarm.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zu Protokoll. – Frau Müller, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hatte eigentlich auch eine Frage zu dem Detektions-Bias hinsichtlich der Blasenkarzinome. Sie sagen jetzt praktisch, es werde eine umfangreichere Diagnostik gemacht, weil es in diesem Bereich aufgrund des Wirkmechanismus klinische Auffälligkeiten gebe. Das seien insofern Zufallsbefunde. Würde das nicht implizieren, dass in diesem Patientenkollektiv eine relativ hohe und bisher noch nicht detektierte Blasenkarzinomrate vorhanden ist, die dann, wenn man das weiter verfolgt, im weiteren Krankheitsverlauf eigent-

lich auch in irgendeiner Art und Weise klinisch in Erscheinung treten müsste, und zwar auch im Vergleichsarm? Das ist die eine Frage.

Nun sind inzwischen vier Jahre vergangen, und das ist nicht geschehen. Wenn das nicht der Fall ist, dann fragt man sich, ob diese frühe Detektion ein Vorteil ist; Sie meinten ja, das sei ein Vorteil. Unter Umständen weiß man das aber nicht. Die Frage ist: Wären die überhaupt je symptomatisch geworden? Etwas zu detektieren, das, wie Sie jetzt postulieren, in diesem Patientenkollektiv gleichmäßig vorkommt, aber nur früher erkannt wird, hat ja nur dann einen Vorteil, wenn es danach auch zu irgendeiner therapeutischen Konsequenz und zu einer Verbesserung des Überlebens führt. – Das sind Fragen, die ich nicht so ganz verstehen kann. Vielleicht könnten Sie kurz noch etwas dazu sagen.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): In der DECLARE-Studie sehen wir sehr schöne Beispiele dafür, dass das wirklich sehr hilfreich für die einzelnen Patienten ist. Durch das Screening, das wir machen, speziell auch in Bezug auf die Hämaturie, konnten wirklich schon bei mehreren Patienten sehr frühzeitig Blasenkrebstumore diagnostiziert werden, weil dem direkt nachgegangen wird, und zwar in einer Phase, in der sie noch nicht mit Dapagliflozin behandelt worden sind. Ungefähr 8 Prozent der Patienten hatten zu Beginn der Studie eine Hämaturie gehabt. In ungefähr der Hälfte aller Fälle wurde gleich gesagt: Wir wissen ganz klar von Harnwegsinfektionen, Nierensteinen und Ähnlichem. In allen anderen Fällen wurde von uns klar vorgegeben: Es muss weiter nachverfolgt und ausgeschlossen werden, dass Blasenkrebs vorliegt. In mehreren Fällen wurde dann Blasenkrebs diagnostiziert, ohne, wie gesagt, dass die Patienten schon auf Dapagliflozin gewesen wären. Die meisten waren in einem sehr frühen Stadium, sodass die Patienten einfach nur operativ behandelt wurden. Sie benötigen keine Bestrahlung, keine Chemotherapie. Sie werden jetzt nur nachverfolgt, aber sind praktisch schon als gesund gekennzeichnet. Diese Patienten waren wirklich sehr froh darüber, dass sie an dieser Studie teilnehmen konnten, da sie dadurch diesen Benefit hatten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Rohwedder. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Anmerkungen und eine Frage. Zunächst zur Metformin-Dosierung – das ist nur eine Randsache –: Sie hatten von einem Copy-and-Paste-Fehler gesprochen. Es ist ja ein Stilmittel, dass man selektiv zitiert und deswegen dann irgendetwas behauptet. Daraus entsteht ja ganz grundsätzlich auch ein Publikations-Bias. Das Problem ist, dass hier ja alles veröffentlicht wird. Vielleicht lesen Sie den Bericht also einfach noch einmal ganz, und dann werden Sie sehen, dass das, was Sie gemacht haben, selektives Zitieren und kein Copy-and-Paste-Fehler ist. Den Punkt, den Sie angesprochen haben, haben wir nämlich selbstverständlich aufgegriffen.

Meine Frage bezieht sich auf die unerwünschten Ereignisse. Sie sagen, bei den unerwünschten Ereignissen zeige sich zwischen den Therapien kein Unterschied, insbesondere nicht bei Therapieabbrüchen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Darin sind ja auch schwerwiegende Hypoglykämien erfasst worden. Insofern frage ich mich: Ist es dann nicht schon Ihre Abwägung, dass im Grunde genommen tatsächlich kein Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen besteht? Hypoglykämie ist ja nichts anderes als eine Nebenwirkung. Die Besonderheit bei den Diabetes-Studien ist, dass Sie diese Hypoglykämien als speziell interessierende Endpunkte natürlich separat erfassen. Das gilt für andere unerwünschte Ereignisse aber natürlich auch. So erfassen Sie hier zum Beispiel auch die Geni-

talinfektionen separat, weil das einfach ein unerwünschtes Ereignis von Interesse ist. In der Gesamtabwägung sehen Sie dann keinen Unterschied.

Die Gesamtrate der UEs – vielleicht denken Sie darüber nach – ist ja nicht mit erfasst worden. Da werden Sie natürlich kaum eine Interpretation hinbekommen, weil es da einen Ceiling-Effekt gibt. Es gibt nämlich am Ende des Jahres 90 Prozent der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Da werden Sie aus dieser Gesamtrate der UEs sowieso nichts herauslesen können. Deswegen ist es eigentlich auch irrelevant, ob Sie da die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst haben oder nicht.

Was Therapieabbrüche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse angeht, haben Sie die Hypoglykämien erfasst und sehen keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, leiten aber – das ist das Interessante – einen Vorteil in Bezug auf Hypoglykämien ab und fragen, wie man denn jetzt zu einer Abwägung mit anderen unerwünschten Ereignissen kommen kann. Das passt für mich überhaupt nicht zusammen.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Danke für die Frage. – Sie haben recht: Wir haben tatsächlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst, haben also Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien unter SAEs erfasst. Eine einzige ist tatsächlich in der gesamten Studie unter SU aufgetreten. Ich würde sagen, das macht keinen so großen Unterschied aus. Insgesamt war die Rate der Abbrüche unter Dapagliflozin sehr niedrig. Sie war nicht unterschiedlich; das stimmt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Sie nehmen ja hier eine vergleichende Bewertung vor. Ihre Behauptung ist, es gebe keinen Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Therapieabbrüchen. Sie fragen: Wie kann man denn jetzt die Genitalinfektionen gegen die Hypoglykämien stellen? – Nichts anderes haben Sie doch in dieser Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche gemacht, die Hypoglykämien bereits eingerechnet. Wie kommen Sie also auf die Idee, die Hypoglykämien jetzt separat zu betrachten?

(Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Eine!)

– Ja, aber ich will Sie nur darauf hinweisen. Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse haben Sie einen Ceiling-Effekt von nahezu 100 Prozent.

(Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Theoretisch gebe ich Ihnen
recht, praktisch – –)

– Kann ich das noch kurz zu Ende bringen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt bitte nicht durcheinander, Frau Pahor. Lassen Sie Herrn Kaiser zu Ende reden, und dann sind Sie dran.

Herr Dr. Kaiser: Ich höre dann auch auf. – Entweder sagen Sie: „Na gut, dann ist es eben eine Gesamtbetrachtung dieser Gesamtraten; da sieht man keinen Unterschied, und damit gibt es keinen Vorteil“, oder Sie sagen: „Hypoglykämien interessieren mich separat“. Dann ist aber das Argument „Genitalinfektionen interessieren mich, aber nicht separat; ich nehme nur die Gesamtraten“ nicht logisch; darauf will ich nur hinweisen. Entweder gehen Sie in die Abwägung für die einzelnen Ereignisse, oder Sie gehen nicht in die Abwägung für die einzelnen

Ereignisse. Das, was für Ihr Präparat zum Vorteil ist, machen sie, aber das, was zum Nachteil ist, lassen Sie sein. Das Vorgehen ist ein bisschen gerichtet.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wie schon gesagt, handelt es sich um ein einziges Event, das letztendlich übrigens nicht als bestätigte Hypoglykämie gezählt wurde. Es gibt also keine Überschneidung. Die bestätigten Hypoglykämien sind explizit nicht in die Liste der unerwünschten Ereignisse aufgenommen worden. Ein einziges Event in Form eines SAEs unter schwerer Hypoglykämie ist tatsächlich geschehen. Dies wurde letztendlich nicht als bestätigte Hypoglykämie gezählt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Auf der Redner- oder Fragenliste sehe ich außer Herrn Kaiser jetzt niemanden mehr. Ich würde aber vorher von mir aus noch etwas sagen wollen. – Wollen Sie direkt dazu etwas fragen, Herr Kaiser? Gut.

Herr Dr. Kaiser: Jetzt muss ich doch noch einmal nachfragen: In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Hypoglykämien gibt es also keinen statistisch signifikanten Unterschied. In Bezug auf Therapieabbrüche inklusive Hypoglykämien gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse haben Sie die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien nicht miterfasst. Haben Sie auch eine Auswertung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse inklusive der Patienten unter Berücksichtigung dieser nicht schwerwiegenden Hypoglykämien vorgenommen? Herr Runge hat ja lang und breit ganz viele Auswertungen beschrieben, die Sie hätten machen können. Vermutlich wird dabei nichts anderes herauskommen, weil Sie einen Ceiling-Effekt zu verzeichnen haben, aber damit hätten Sie auch eine Gesamtaussage über die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien mit anderen unerwünschten Ereignissen, da sich insgesamt kein Unterschied zwischen den Therapien zeigt. Das ist das, worauf ich hinauswill.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Das ist letztlich eine theoretische Frage, die per Protokoll nicht so geplant war. Die Auswertung dazu habe ich nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Herr Runge, Sie haben sehr schön gesagt: Als Sie die Studie begonnen haben, gab es noch kein AMNOG. Gleichwohl hat sich dieser Ausschuss schon immer dafür interessiert, was ein neues Arzneimittel mehr kann als das, was wir zur Verfügung haben. Sie werden sich erinnern, dass das immer ein Thema in diesem Ausschuss war. Das AMNOG hat das etwas institutionalisiert, und der Blick ist ein bisschen ein anderer. Gleichwohl ist uns bewusst, dass erst die Studien da sind und dann das Label, und nicht umgekehrt. Was Sie in Studien nicht nachweisen können, bekommen Sie in der Regel nicht in das Label und vice versa. Aber Sie sagen nun: Wir haben 4-Jahres-Daten. Da frage ich mich: Was ist mit den älteren Patienten über 75 Jahre, bleiben die im Label ausgeschlossen? Was ist mit den Patienten älter als 65 Jahre?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir haben jetzt in neuesten Analysen immer mehr Patienten, die als Ältere bezeichnet werden können, das heißt, dass sie über 65 Jahre alt sind, und auch fast 200 Patienten, die mittlerweile über 75 Jahre alt sind. Wir haben gerade vor ein, zwei Wochen auf dem ADA in einer neuen Publikation dazu gezeigt, wie sich das Sicherheitsprofil gerade bei dieser älteren Population verhält. Darin haben wir über 65-Jährige,

unter 65-Jährige und teilweise auch die Patienten über 75 Jahre verglichen. Daten wurden dort als Präsentation gezeigt. Die Informationen liegen natürlich auch den Zulassungsbehörden vor. Zurzeit ist die europäische Zulassungsbehörde dabei, zu entscheiden, inwieweit das Änderungen für das Label bedeutet und ob sie das herausnimmt oder nicht. Darüber, wie sie entscheiden wird, können wir zurzeit natürlich nichts sagen. Aber es gibt mehr Daten, und die können wir auch gerne mit Ihnen teilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Rohwedder. – Ich schau noch einmal in die Runde. – Abschließend würde ich gerne von mir aus noch eine Frage an die Kliniker stellen, und zwar an die Vertreter der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Wir haben uns hier nun sehr intensiv mit Fragen zu Nebenwirkungen beschäftigt, insbesondere mit karzinogenen Erkrankungen. Ich fand den Hinweis interessant, dass es möglicherweise – in Anführungszeichen gesetzt – sehr starke Vorerkrankungen gibt. Können Sie eine Tendenz bestätigen oder aus Ihren Erfahrungen oder Vermutungen darüber berichten? Wie sehen Sie das? – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Wir haben in der Behandlung natürlich noch keine so große und lange Erfahrung wie in strukturierten klinischen Studien. Was wir aber sehen, ist ein deutlicher Unterschied auch bei leichten Hypoglykämien.

Ich würde den Ball ganz gerne zurückspielen und einen Wunsch der Deutschen Diabetes Gesellschaft äußern: Vielleicht sollten wir uns in Zukunft auch in dieser Runde ein bisschen mehr mit alten Substanzen und deren Risiken beschäftigen. Die Daten mehren sich, wie es heute auch schon von Herrn Runge angesprochen wurde, dass es nicht so ist, dass es einen klaren Zusammenhang zwischen Ausgangs-HbA1c bei einer Behandlung von Patienten mit einem Sulfonylharnstoff und dem Hypoglykämierisiko gibt und auch nicht sozusagen mit der HbA1c-Absenkung über eine gewisse Zeit. Es häufen sich die Befunde doch mehr und mehr, die von einer unterschiedlichen Sensitivität der Patienten gegenüber dem Ansprechen auf einen Sulfonylharnstoff hinweisen. Das haben wir bislang nicht berücksichtigt, und ich denke, das sollten wir tun.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Bezogen auf den klinischen Punkt, auch wenn das natürlich etwas außerhalb dieses Rahmens der Anhörung, die sich ja letztlich auf die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht, dessen Bewertung natürlich sehr präzise darauf basiert, was in der Fachinformation dargestellt ist, die, wie wir ja schon gehört haben, später entwickelt wird. Das würde ich ganz gerne einmal trennen. Grundsätzlich zeigen die 4-Jahres-Daten des ersten Vertreters einer neuen Substanzklasse, die nachhaltig den HbA1c-Wert senkt, eine aus unserer Sicht erfreuliche Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung. Die Bewertung in Bezug auf mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte ist natürlich offen; die Studien sind aufgelegt. Aber ich denke, in der Diskussion kommt etwas zu kurz, dass wir hier in der frühen Nutzenbewertung sind. Die anderen Dinge werden natürlich betrachtet, und wir sind im Verlauf des Ganzen; auf die kleinen präzisen Stellungnahmen im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen ist schon eingegangen worden. Aber grundsätzlich reden wir über ein Therapieprinzip, das uns in der Diabetestherapie zusätzlich zur Verfügung stehen sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Diederich, Sie haben sich gemeldet und möchten sich dazu äußern. Sie haben das Wort.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Als klinischer Vertreter der AkdÄ will ich ein praktisches Beispiel geben: Wir reden ja mit den Patienten. Natürlich würde man der Substanz, wenn man sie verordnet, gute Kriterien zusprechen: ein geringeres Hypoglykämierisiko und Gewichtsabnahme. Zum derzeitigen Zeitpunkt würde ich aber auch das Harnblasenkarzinomrisiko formulieren wollen. Das muss man als Kliniker zur Kenntnis nehmen; wir wissen nicht, wohin die Reise geht. Als Verordner wird man das kommunizieren wollen und wird sagen – das ist meine Sicht –: Lassen sie uns alle drei Monate nach dem Urinstatus sehen. – Eine praktische Relevanz haben diese Daten bei der Verordnung durch einen verantwortungsvollen Arzt schon. Diese Substanz ist mit den diskutierten Vorteilen ohne diese Endpunktdaten aber auch nicht zu diskreditieren. Dieses Risiko müssen wir als Kliniker einfach zur Kenntnis nehmen, weiter beobachten und mit den Patienten auch kommunizieren, sonst haben wir, finde ich, gegenüber dem Patienten angesichts unserer Verantwortung Fehler gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich schaue in die Runde. – Frau Urban.

Frau Dr. Urban: Ich habe Fragen zur Gewichtsreduktion. Sie sagten, bei einem Viertel der Patienten habe die Änderung eine Kategorie von „über 30“ auf „25 bis 30“ betragen. Mich würde zum einen interessieren: Was ist mit den restlichen drei Vierteln?

Zweitens: Kann man das eine Viertel in der Kategorie „25 bis 30“ noch weiter unterteilen und sagen, wie viele eher im Bereich 25 und wie viele eher im Bereich 30 liegen?

Drittens eine Frage an die Kliniker: Wie ist die klinische Relevanz einer Änderung um eine Kategorie einzuschätzen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Urban, die zweite Frage hatte ich auch schon gestellt. Es war auch für mich interessant, ob jemand von 31 auf 29 oder auf 25 geht. – Herr Runge, Sie haben das Wort. Wenn Sie uns das zur Verfügung stellen könnten, wie konkret und spezifiziert die Daten sind.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielleicht einleitend, bevor ich an Frau Pahor übergebe: Ich habe mir vor der Anhörung die Freude gemacht, das selber mit meinem eigenen Körpergewicht und der Körpergröße durchzuspielen. Ich habe gestaunt, was das Senken des BMI von 30 auf 27 oder auf 26 bei mir bewirken konnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nehmen Sie jetzt das Mittel, um auf unter 20 zu kommen, oder wie?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Nein, nein. – Jetzt haben Sie mich sprachlos gemacht, Herr Vöcking. Ich gebe lieber an Frau Pahor weiter.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es gab keinen Sprung um zwei Kategorien. Die Patienten sind innerhalb dieser vier Jahre nicht von „über 30“ auf „normalgewichtig“ gekommen; das gab es nicht. Letztendlich haben nur zwei Patienten in der Gesamtstudie unter Dapagliflozin um eine Kategorie zugenommen. Ungefähr ein Viertel der Patienten ist um jeweils eine Kategorie gesunken, von „über 30“ auf „25 bis 30“ bzw. von „25 bis 30“ auf „unter 25“. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich vermute, Frau Urban möchte wissen, ob die Patienten mit ihren BMI von 30,5 auf 29,5 gesunken sind oder ob sie sozusagen größere Sprünge hatten. Das müssten wir uns in der Verteilung noch einmal ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dahin zielte ja schon meine Frage: Ergibt sich das aus dem Material, dass man sehen kann, wohin die Bewegung geht?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das müssten wir uns auf Einzelpatientenbasis noch einmal ansehen. Was wir gesehen haben, ist eine Mittelwertveränderung des Gewichtes; das sind 5 kg. Dann haben wir das kategorisiert und geguckt, wie die Migration der Patienten zwischen den BMI-Kategorien ist. Jetzt müsste man noch beschreiben, bei wie vielen Patienten sich der BMI um einen Punkt verschoben hat, um zwei Punkte usw. Ich glaube, das ist Ihre Frage. Wie stark der Effekt ist, das müsste man in einer Datentabelle produzieren. Aber ich glaube nicht, dass das ein Problem ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Urban, Nachfrage?

Frau Dr. Urban: Das war eine meiner Frage. Ich stelle mir das nur einfach einmal vor: Wenn sich bei einem Patienten mit einem Gewicht von über 200 kg das Gewicht um 5 kg reduziert – die Reduktion war im Mittel um 5 kg – und er damit vielleicht einen Sprung von „über 30“ auf 29 oder 29,5 hat, sehe ich darin keine klinische Relevanz. Deshalb habe ich da nachgefragt.

Zum anderen noch einmal die Frage: Bei drei Viertel der Patienten gab es keine Gewichtsreduktion?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es gab keinen Sprung. Sie haben dann quasi keinen Kategoriesprung gemacht von einer Kategorie in die nächste. Ungefähr 80 Patienten hatten einen Ausgangs-BMI zwischen 25 und 30 und ungefähr 100 hatten einen Wert von über 30. Das waren Diabetes-Patienten, also nur im Dapagliflozin-Arm, die entsprechend übergewichtig waren.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Noch ergänzend: Im Schnitt haben die Patienten 5 kg Gewicht verloren; ich müsste noch einmal genau nachsehen. Ich glaube, fast alle Patienten haben Gewicht verloren, aber nicht jeder hat einen BMI-Sprung geschafft.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich will daran erinnern: Wir haben nicht endlos Zeit, dass Daten nachgeliefert werden können. Wenn Daten da sind, dann wäre meine Bitte, diese zur Verfügung zu stellen; dann müssten diese entsprechend bewertet werden. Es darf jedenfalls nicht zu einer Verzögerung des Verfahrens kommen.

Jetzt haben sich noch zwei Redner gemeldet, einmal Herr Müller-Wieland zum Thema BMI oder Gewichtsreduzierung und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielleicht nur kurz zur klinischen Relevanz. Es ist ja die Frage zur Gewichtsreduktion aufgekommen. Im Mittel kommt es – das ist ja schon genannt worden – unter den Studien bei einer relativ geringen Abweichung zu einer Gewichtsreduktion von 4 bis 5 kg, auch in den 4-Jahres-Daten. Das ist eine Gewichtsreduktion, die im Moment langfristig durch kein anderes Verfahren – außer sozusagen als Begleiteffekt – beobachtet worden ist. Was entspricht dem? Nehmen wir die Durchschnittsgröße und das

Durchschnittsgewicht bei der Population, die untersucht wird – die meisten Menschen, die Diabetes Typ 2 haben, liegen zwischen 90 und 100 kg und sind durchschnittlich groß –, dann entspricht das ungefähr einem absoluten Wert im BMI; also BMI 1 ist ja bezogen auf die Körpergröße, und jede Stufe von 26 auf 25 oder von 29 auf 30 entspricht je nach Größe ungefähr 4 bis 5 kg oder – noch praktischer gesprochen – ungefähr einem Gürtelschnallenloch enger. Und wenn Sie fragen, wie relevant das ist: Das erste Ziel in den therapeutischen Maßnahmen, die wir in der Therapie der Diabetes von Typ 2 formulieren, ist eine Gewichtsreduktion um 5 Prozent. Das entspricht ziemlich genau diesem Effekt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Nachfrage zu der Datengrundlage für diese 25-Prozent-Angabe: Bezieht sich das auf die Zeit von vier Jahren oder worauf? Denn nach vier Jahren haben Sie ja nur noch ein gutes Viertel der Patienten überhaupt unter Beobachtung.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Das ist LOCF.

Herr Dr. Kaiser: Also die Patienten, die irgendwann einmal – –

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Für die Dauer der Studie. Solange sie in der Studie waren, wurden sie natürlich beobachtet, danach nicht mehr.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt habe ich auf der Liste erst Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Könnten Sie sagen, wie viel bei dieser Gewichtsreduktion Wasserverlust ist? Das spielt bei diesem Medikament ja auch eine Rolle.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): In einer Studie haben wir uns ganz speziell die Body Composition angeschaut. Mit DEXA-Scans wurde geschaut, was von dem Gewichtsverlust, der erreicht wurde, Fettmasse, Flüssigkeit und andere Masse war. Dort konnten wir zeigen, dass zwei Drittel des Gewichtsverlustes wirklich durch den Verlust von Fettmasse verursacht worden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. Meine Bitte wäre noch einmal, Herr Runge, diese Daten, wenn vorhanden, unverzüglich zur Verfügung zu stellen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch eine Frage – ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen will, Deutsche Diabetes Gesellschaft oder AkdÄ – zu dem Therapieziel Gewichtsreduktion, was ja allgemein bekannt und auch sehr valide ist. Verstehe ich das richtig, dass sich dieses Therapieziel eigentlich erst einmal auf eine diabetische Gewichtsreduktion bezieht? Ich sage das einmal ganz hypothetisch und vorsichtig: Wir haben ja hier eine Gewichtsreduktion, die möglicherweise durch ein Medikament mit verursacht wird bzw. in dem Arm häufiger auftritt; aber auch eine Tumorkachexie – ich sage das ganz überspitzt und will das keinesfalls unterstellen – könnte zu einer Gewichtsreduktion führen. Meine Frage ist: Ist die Gewichtsreduktion per se etwas, was man anstrebt, oder bezieht sich das auf die durch diätetische Maßnahmen erreichte Gewichtsreduktion?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Gewichtsreduktion bei Diabetes Typ 2 ist etwas, was man per se anstrebt. Das ist auch in der nationalen Versorgungsleitlinie so verschriftet, unabhängig von medikamentösen Maßnahmen. Auf der anderen Seite ist es so, dass eine Gewichtsabnahme natürlich auch, wie schon besprochen, den Blutdruck senkt, die Lipide verbessert. Wenn man durch eine Behandlung die Möglichkeit hat, zusätzlich Gewicht zu reduzieren, ist das natürlich schön. Das ist auch in der Praxis für die Patientenmotivation sehr wichtig. – Beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Chr. Müller: Zum Teil ja. Im Endeffekt fehlen uns da natürlich die Langzeitdaten, um das in letzter Konsequenz beurteilen zu können. Aber Sie haben es ja schon gesagt: Es ist eine frühe Nutzenbewertung.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Gut, auf der anderen Seite gibt es natürlich Mortalitätsdaten, die ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko in Abhängigkeit vom BMI zeigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber die Frage war nach dem Wirkmechanismus. Das war schon Frage von Frau Bickel und von Frau Müller. Wir gehen, glaube ich, in gewisse Untiefen hinein. Würden Sie sagen, das Medikament ist dafür ursächlich?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das wissen wir nicht. Dazu brauchen wir Endpunktdaten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eben. – Ich schaue in die Runde und sehe, dass von den Bänken aus kein Fragebedarf mehr besteht. Ich habe auch keine weitere Frage, will es auch nicht weiter kommentieren.

Herr Runge, Sie kennen den Brauch in diesen Sitzungen. Sie haben die Möglichkeit zu einem Schlusswort. Sie können das Wort ergreifen, wenn Sie wollen; das stelle ich anheim. Ich habe in meinen Unterlagen nachgesehen: Sie haben im Grunde alle wesentlichen Aspekte, die schon schriftlich vorgetragen waren, hier noch einmal ergänzt, erläutert und vorgebracht. Aber unbeschadet dessen haben Sie, wenn Sie wollen, die Gelegenheit zum Schlusswort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Vöcking. – Ich glaube, es geht nicht um die Frage: „Ob?“, sondern um die Frage: „Wie groß?“. Ob das Produkt ein besseres Hypoglykämie-Profil als Glipizid oder andere Sulfonylharnstoffe hat, müssen wir uns alle, glaube ich, nicht mehr wirklich fragen.

Zur Frage, ob man diesen Nutzen mit Blick auf die vorgelegten Daten auch zuerkennt. Vor dem Hintergrund all der verschiedenen Perspektiven, aus denen wir das beleuchtet haben, können wir hier, glaube ich, mit breiter Schulter sitzen und sagen: Also, wenn wir jetzt eine 10 mg-Studie ohne Auftitration des Dapagliflozin machen würden oder wenn man das Glipizid nicht von 10 auf 20, sondern zwischendurch von 10 auf 15 auftitrieren würde, wären die Ergebnisse auch nicht so fürchterlich anders. Ich glaube, am Punkt der Hypoglykämien soll es nicht scheitern; ich könnte das wirklich nicht glauben. Sie können das – das weiß ich –, aber ich könnte es nicht glauben.

Insofern glaube ich, dass wir mit den vorgelegten Daten auch zur Gewichtsreduktion und zur BMI-Verschiebung einen sehr relevanten Punkt im Rahmen dieser Anhörung machen konnten, der Ihnen schon besonders wichtig war, als wir in einem anderen Verfahren diesen

Themenkreis besprochen haben. Wir haben die Daten. Diese bekommen Sie direkt als Ausdruck, und wir schicken Ihnen diese umgehend noch einmal per E-Mail zu.

Ansonsten danke ich Ihnen für die Aufmerksamkeit. Es war wie immer ein spannender Tag hier. Ich hoffe, dass Sie noch eine gute Woche und einen guten weiteren Arbeitstag haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Runge. – Ich kann Ihnen zusichern, dass man im Licht der neuen Analysen, der ergänzenden Studien, der Auswertung usw. sich das noch einmal genau anschaut und nicht nach dem Prinzip Glauben entscheidet, sondern nach dem Prinzip Vernunft. Dessen bin ich mir sicher.

Ich danke Ihnen für Ihre Beiträge zu dieser Anhörung, und danke allen Anwesenden, den Fragestellern. Ich bitte um Verständnis, dass ich von hier aus keine Bewertung vorab abgebe. Das bleibt vielmehr dem Ausschuss überlassen. Wir werden uns intensiv Gedanken machen und intensiv beraten.

Ich schließe damit die Anhörung und wünsche allen einen guten, unfallfreien und gesunden Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11.42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2014-02-15-D-097 Dapagliflozin/Metformin

Stand: Januar 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dapagliflozin/Metformin 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.

Metformin
Sulfonylharnstoffe (SH)
DPP-4-Inhibitoren
Inkretinmimetika
Canagliflozin
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 Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V vom 2. Mai

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nach § 35a SGB V vom 16. Mai 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Lixisenatid nach § 35a SGB V vom 5. September 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 - Verordnungsausschluss 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	entfällt

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin/Metformin A10BX09 Xigduo®	Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: • bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird • in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
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 Kontraindikatio-	einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzucker-einstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.			

			nen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.				
Saxagliptin A10BH03	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	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		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:

A10BX07		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.	
Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT)-2-Inhibitoren		
Canagliflozin A10BX11	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: <i>Monotherapie</i> Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. <i>Kombinationstherapie</i> Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit	

	Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte der Fachinformation 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „*Diabetes Mellitus Typ 2*“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 849 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 127 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 64 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA, 2010 [14] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWiG, 2008 [35] Abschlussbericht (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. → 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 Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“
IQWiG, 2009 [34] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: 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, 2010 [11,18] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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 eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“
G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	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, 2007 [33] Bericht (Rapid Report):	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

Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. • 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) • Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. • Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [17] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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.“
IQWiG, 2005 [36] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegenden, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [15] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„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.“ •
IQWiG, 2009 [32] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.

G-BA, 2008 [16] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	<u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> „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 norm-nahe 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 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. 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. <u>Therapieziele:</u> 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 Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung 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 Stoffwechsel-entgleisungen, 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, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	• „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 Blutzucker-kontrolle 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 Sitagliptin eine Alternative sein.“

G-BA, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) 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.“
G-BA, 2013 [26] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [41,49]	a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2013 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,50]	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2011 [19] 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 Siehe auch: IQWiG, 2011 [37]	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.
G-BA, 2013 [20] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linag-	(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei

liptin Siehe auch: IQWiG, 2012 [39]	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
IQWiG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [38]	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.
G-BA, 2013 [27] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [44]	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber

	Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [45] Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [21] IQWiG, 2013 [46]	a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: 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 (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. (neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht

	<i>ausreichend wirksam ist).</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [22] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]	a) Monotherapie 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: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metfor-

	min(<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [48]	a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin	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

Siehe auch: IQWiG, 2013 [40,43]	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) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>) 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 (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
--	--

Hemmingsen, 2013 [31] Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylureamonotheapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: - First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. - Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgen-eration sulphonylureas. Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardial or peripheral revascularization), Microvascu-lar outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)																			
Ergebnisdarstellung First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2 <table><tr><th>Outcomes</th><th>Relative effect (95%CI)</th><th>Anzahl Studien (n=)</th><th>Quality of Evi-dence (GRADE)</th><th>Comments</th></tr><tr><td colspan="5">All-cause mortality</td></tr><tr><td>Intervention vs place-bo [30 weeks to 4.75 years]</td><td>RR 1.46 (0.87 to 2.45)</td><td>2 (n=553)</td><td rowspan="2">low</td><td>Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)</td></tr><tr><td>Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]</td><td>RR 1.18 (0.88 to 1.59)</td><td>2 (n=1944)</td><td>Trial sequential analysis showed that 5.7% of the re-quired information size to detect or reject a 10% RRR was accrued</td></tr></table>		Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evi-dence (GRADE)	Comments	All-cause mortality					Intervention vs place-bo [30 weeks to 4.75 years]	RR 1.46 (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)	Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.18 (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)	Trial sequential analysis showed that 5.7% of the re-quired information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evi-dence (GRADE)	Comments																
All-cause mortality																				
Intervention vs place-bo [30 weeks to 4.75 years]	RR 1.46 (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)																
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.18 (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the re-quired information size to detect or reject a 10% RRR was accrued																

Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	RR 2.63 (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0.7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 1.36 (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	RR 1.08 (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	RR 0.81 (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evi- dence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 0.98 (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones	RR 0.92 (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the randomeffects model. Trial sequential

[24 weeks to 4 years]			low	analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs in-cretinbased control [52 weeks to 104 weeks]	RR 1.39 (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)		d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	RR 1.44 (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs met-formin [24 weeks to 4 years]	RR 1.47 (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thia-zolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 1.30 (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	RR 0.96 (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	RR 0.97 (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				

Composite				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	RR 0.67 (0.48 to 0.93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	RR 0.91 (0.62 to 1.33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	RR 0.50 (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	RR 1.02 (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.68 (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	RR 1.03 (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible

outcomes				
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	RR 0.88 (0.78 to 0.99)	3 (n=510)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	RR 0.54 (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		
Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.				
Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.			
Shyangdan, 2011 [60] Glucagon-like peptide	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.			

analogues for type 2 diabetes mellitus	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899) Ergebnisdarstellung (Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid) Exanatide Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial: HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02). Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001). Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, P < 0.00001). Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009). Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%). Liraglutide Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials
--	---

	HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, $P < 0.00001$) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, $P = 0.0015$ according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, $P < 0.0001$). Anmerkungen/Fazit der Autoren Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.
Swinnen , 2011 [61] Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250) Ergebnisdarstellung HbA1c (4 trials, n=2250) Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies ($P = 0.04$, $I^2 = 64\%$). Fasting glucose Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [$P = 0.11$, $I^2 = 50\%$]) Overall hypoglycaemia There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity ($P = 0.42$, $I^2=0\%$). Similarly, there was no statistically significant differ-

	ence in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to 1.11), with substantial statistical heterogeneity ($P = 0.0006$, $I^2 = 83\%$). Severe hypoglycaemia (4 trials $n=2252$) Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32) Anmerkungen/Fazit der Autoren Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.
Richter, 2008 [58] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator • 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 Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: β-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen); Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 ($n=12864$) Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials) HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) - o <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität ($I^2 = 65\%$ und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin ($\emptyset$- 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.

	- o <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika</u>: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [$\emptyset$-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. - o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika</u>: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil ($\emptyset$-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <u>Nebenwirkungen</u>: 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. <u>Gewicht</u>: - o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo</u>: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin ($\emptyset$ -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). - o <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie)</u>: In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin ($\emptyset$-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). <u>Anmerkungen/Fazit der Autoren</u> • 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.
--	---

Systematische Reviews

Bennett, 2011 [4] (Agency for Healthcare Research and Quality)	• Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-
--	--

Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older? • Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. • Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007) Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) • • Key Question 1. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, • what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of • comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of • HbA1c), weight, or lipids? • • Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. • • HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a
---	--

	similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. • Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). • Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. • • Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about -2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. • • Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. • Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. • We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG. • • • Key Question 2. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cer-
--	---

	ebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy) • • Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence. • • Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant. • • We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies. • • Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy. • • • • Key Question 3 In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects) • • This Key Question was addressed by 107 studies. • • Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. • • Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of conges-
--	---

	tive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. • • Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. • • Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. • We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. • We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. • • • Key Question 4 Do the safety and effectiveness of these treatment options • (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 • diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, • hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? • • Twenty-eight studies applied to Key Question 4. • • We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. • • However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments. •
--	--

	Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2010 [52] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	• Fragestellung • Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	• Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin) Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden) <u>HbA1c Wert</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbA1c 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 Inhibi-

	toren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> 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. <u>Hypoglykämie</u> 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 Sulfonylharnstoffen, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (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. <u>Andere Nebenwirkungen</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. 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 grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050). Keine Unterschiede hinsichtlich des <u>Mortalitätsrisikos</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Keine Unterschiede hinsichtlich <u>kardiovaskulärer Ereignisse</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenra-
--	---

	chenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.																							
Monami, 2013 [53] Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung: The aim of the presentmeta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents. • Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publi- ziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröf- fentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524) Ergebnisse HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered. HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Dif- ferences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis. <table><tr><th rowspan="2">HbA1c (%)</th><th colspan="3">Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus</th></tr><tr><th>Glipizide</th><th>Metformin</th><th>Sitagliptin</th></tr><tr><td>N arms</td><td>(1)</td><td>(5)</td><td>(2)</td></tr><tr><td>12 weeks</td><td>0.3 [0.2; 0.4]*</td><td>0.0 [-0.1; -0.1]</td><td>0.0 [-0.3; 0.3]</td></tr><tr><td>(1)</td><td>(5)</td><td>(1)</td><td></td></tr><tr><td>24 weeks</td><td>0.3 [0.2; 0.5]*</td><td>0.1 [-0.1; 0.2]</td><td>-0.2 [-0.4; -0.1]*</td></tr></table> *p < 0.05; **p < 0.001. Effects on Other Metabolic Parameters In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more	HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus			Glipizide	Metformin	Sitagliptin	N arms	(1)	(5)	(2)	12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]	(1)	(5)	(1)		24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*
HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus																							
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin																					
N arms	(1)	(5)	(2)																					
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [-0.1; -0.1]	0.0 [-0.3; 0.3]																					
(1)	(5)	(1)																						
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*																					

	favourable effect on BMI. Serious Adverse Events The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials
- Phung, 2010 [57] - Effect of Non-insulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	- Fragestellung - To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone. Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198) - Ergebnisdarstellung 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 <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. - o <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. - o <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. - o <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, 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 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. 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). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
• Van Avendonk, 2009 [62] • • Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	• Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus. • Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie Komparator: andere oralen Antidiabetika Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A) • Ergebnisdarstellung • (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.) • 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 langwirksame 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 hypoglykämie-

	schen Ereignissen. Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovasculäre und makrovasculäre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
• Boussageon, 2012 [5] • Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	• Fragestellung • The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie • Endpunkt: Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovasculäre Komplikationen • Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110) • Ergebnisdarstellung • 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 Mortalität • 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 (I² = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz. Anmerkungen/Fazit der Autoren • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
• Deacon, 2012 [8]	• Fragestellung • The aim of this study was to compare improvements in glycaemic

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	control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin. - Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie Komparator Metformin Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen - Studiendauer: 16-30 Wochen - Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.) - Ergebnisdarstellung - 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 Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. - Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid 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. Schlussfolgerungen und Hinweise durch 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, 2012 [29] - Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review	- Fragestellung A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors. - Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum

• and meta-analysis	Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 • Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (n=k.A.)
• Hemmingsen, 2012 [30] • Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	• Ergebnisdarstellung • 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, solange 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). • Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
	• Fragestellung • To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes. • Methodik - Population: Pat. mit DM Typ 2 - Intervention: Metformin und Insulin - Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) - Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität - Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche - Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117) • Ergebnisdarstellung • 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 (RR 2,83; 95%KI 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 (MD -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. Anmerkungen/Fazit der Autoren • 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, 2012 [51] • • Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	• Fragestellung • To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with • other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, • in adults with type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, • Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136) • Ergebnisdarstellung • 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 in 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 Hypoglykämierate, 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, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen Anmerkungen/Fazit der Autoren • 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.
Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	• Fragestellung • This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.) Ergebnisdarstellung • 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

	Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (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).
- CADTH, 2010 [6] - Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes - Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea	Anmerkungen/Fazit der Autoren - Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht - Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien Fragestellung What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas? Methodik Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen Intervention/ Komparator: 3rd line therapy Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus, Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 1980-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (reported in 36 full-text articles). (n=k.A.) Ergebnisdarstellung We identified evidence for the following drug classes: - alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs), - meglitinides (one RCT), - TZDs (nine RCTs), - DPP-4 inhibitors (one RCT), 41 GLP-1 analogues (six RCTs), - basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios: - addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea - treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both) - treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy). The first scenario was the most common amongst the included RCTs,

	with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy. Long-term complications of diabetes: There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications. Hemoglobin A1C: - Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphasglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas). - There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin. - The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin. Body weight: When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss. Hypoglycemia: - TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. - The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators. - Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin. - Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.
Clar, 2012 [7] Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or	Fragestellung To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik

triple therapy in type 2 diabetes	Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt) Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins, Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Change in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451) Ergebnisdarstellung HbA1C Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) -0.54% (95% CI -0.67% to -0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by -0.52% (95% CI -0.60% to -0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day) Weight Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by -1.81 kg (WMD, 95% CI -2.04 to -1.57, p<0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) Weight decreased by -3.22 kg (95% CI -3.56 to -2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by +1.44 kg (95% CI +1.09 to +1.78) in the glipizide arm (p<0.0001 between groups). Anmerkungen/Fazit der Autoren There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract. The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.
--------------------------------------	--

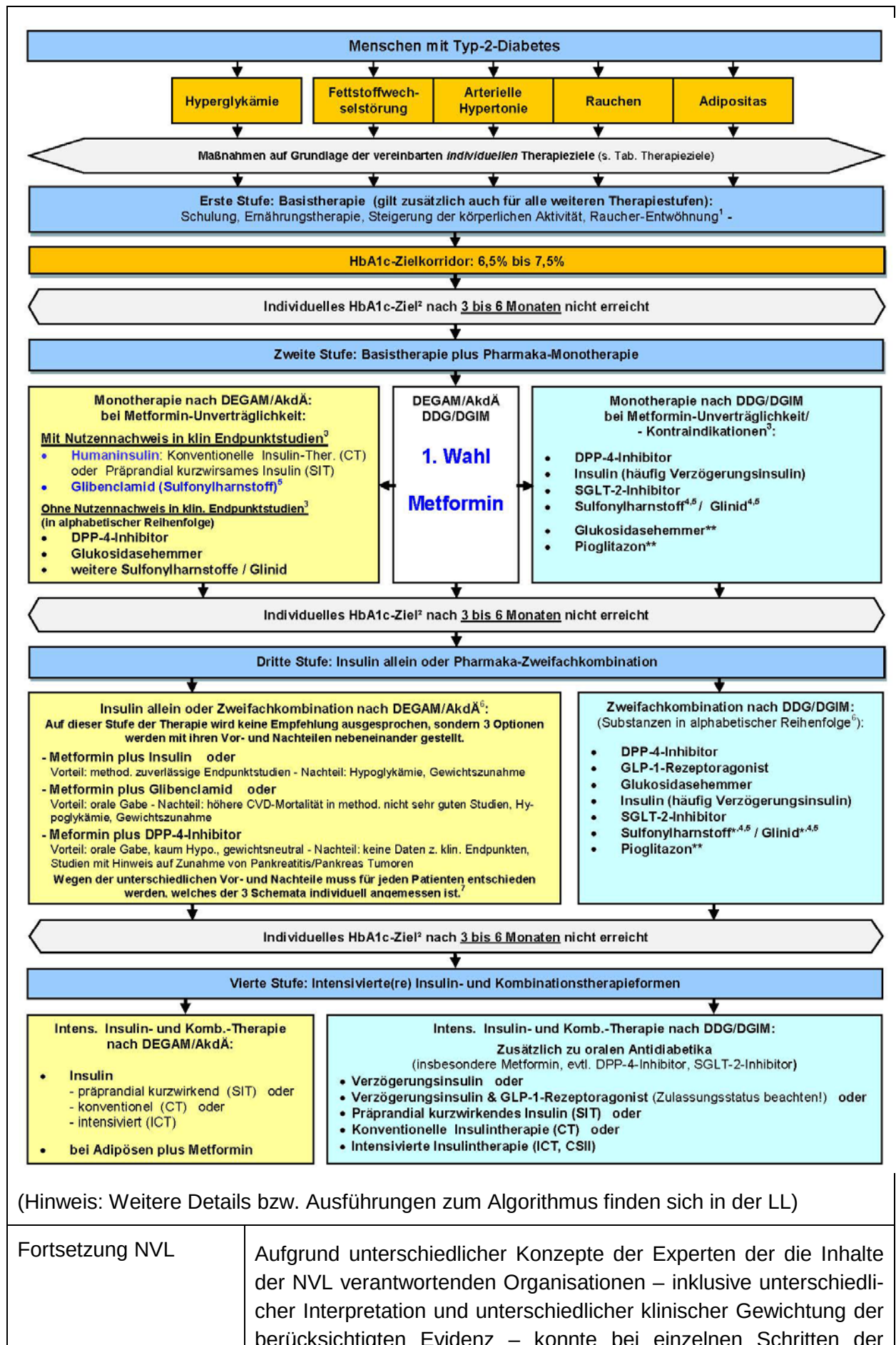
	Hinweise durch FB Med In D zugelassen: Dapagliflozin
Du, 2013 [9] Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM. Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b) Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881) Ergebnisdarstellung HbA1c (7 trials n=1881) no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI=-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies. Fasting plasma glucose (7 trials n=1881) There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32). Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575) Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38). BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in the influence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). HOMA-IR (3 trials n=1403) HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity. HOMA-β (4 trials n=1442) HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose {mmol/L}-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)

	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.
Wu, 2013 [63] Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778) Ergebnisdarstellung <u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u> HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001] FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001] adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)] Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001] <u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u> HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=-0.49, 95% CI (-0.57, -0.40), p<0.00001] FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]

	Anmerkungen/Fazit der Autoren This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP-4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.
Zhuang, 2013 [64] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DM by using meta-analysis.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)
	Ergebnisdarstellung Variety of HbA1c (3 trials) OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57). Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials) The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.

Leitlinien

Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [56] Langfassung Version 2 (Stand Sept. 2013)	Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft , Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) Diese Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig. Methodik (Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014) Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT Suchzeitraum: inkl. 2012 Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“ <table><tr><th>Empfehlungs-grad</th><th>Beschreibung</th><th>Formulierung</th><th>Symbol</th></tr><tr><td rowspan="2">A</td><td rowspan="2">Starke Empfehlung</td><td>„soll“</td><td>↑↑</td></tr><tr><td>„soll nicht“</td><td>↓↓</td></tr><tr><td rowspan="2">B</td><td rowspan="2">Empfehlung</td><td>„sollte“</td><td>↑</td></tr><tr><td>„sollte nicht“</td><td>↓</td></tr><tr><td>0</td><td>Offen</td><td>„kann“</td><td>↔</td></tr></table>	Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑	„soll nicht“	↓↓	B	Empfehlung	„sollte“	↑	„sollte nicht“	↓	0	Offen	„kann“	↔
Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol																		
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑																		
		„soll nicht“	↓↓																		
B	Empfehlung	„sollte“	↑																		
		„sollte nicht“	↓																		
0	Offen	„kann“	↔																		
	Empfehlungen - Pharmakotherapie Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden. ↑ (starker Konsens)																				



Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

Orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

- Metformin

Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

- Sulfonylharnstoffe (SH)

Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.... Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen.

Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

- Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung.

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Glip-tine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption.

Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer.

Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidindione)

In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

	Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen. Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.										
AkdÄ, 2009 [3] Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“ Grundlage der Leitlinie: k.A. Suchzeitraum: k.A. LoE: k.A. GoR <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Kategorien zur Evidenz</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↑↑</td><td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.</td></tr> <tr> <td>↑</td><td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.</td></tr> <tr> <td>↓↓</td><td>Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.</td></tr> <tr> <td>↔</td><td>Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.</td></tr> </tbody> </table> Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten: Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die	Kategorien zur Evidenz		↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.	↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.	↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.	↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.
Kategorien zur Evidenz											
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.										
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.										
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.										
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.										

	Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. <u>Metformin</u> ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑) Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. <u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑) Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden. <u>Glinide</u> senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid, Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) <u>Glitazone</u> (<i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet</i>) <u>Gliptine</u> (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔) <u>Alpha-Glukosidase-Hemmer</u>: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-
--	--

	nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)																				
SIGN, 2010 [59] Management of diabetes - A national clinical guideline	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes. Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1⁺⁺</td><td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁺</td><td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1⁻</td><td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2⁺⁺</td><td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁺</td><td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2⁻</td><td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td><td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td><td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">GRADES OF RECOMMENDATION</th> </tr> </thead> <tbody> </tbody> </table>	LEVELS OF EVIDENCE		1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GRADES OF RECOMMENDATION	
LEVELS OF EVIDENCE																					
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																				
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																				
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																				
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																				
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																				
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																				
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																				
4	Expert opinion																				
GRADES OF RECOMMENDATION																					

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 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 ⁺
Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes	
<u>Metformin:</u>	
Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)	
<u>Sulfonylharnstoffe:</u>	
Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).	
(Thiazolidinedione: <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed)</i>)	
<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> <i>Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</i>	
<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 Zweifachkom-	

	binationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 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: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [54] & Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [55]	(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66) Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungsrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices) 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 werden 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 Zweit-

	linientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie 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. • <u>Thiazolidinedione</u>: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet. • <u>GLP-1 (Exenatid)</u>: Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • <u>Insulintherapie</u>: 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				
American Diabetes Association, 2014 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version) GoR: ohne Gewichtung LoE <table border="1"> <tr> <th colspan="2">ADA evidence grading system for clinical practice recommendations</th></tr> <tr> <td>A</td><td> Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine </td></tr> </table>	ADA evidence grading system for clinical practice recommendations		A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine
ADA evidence grading system for clinical practice recommendations					
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine				

		at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
	B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
	C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
	E	Expert consensus or clinical experience
Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations • Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A) • In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) • If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A) • A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E) • Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)		

	The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise, or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for efficacy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy. Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.
--	---

E. Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or "sglt2":ti,ab,kw or ("sodium glucose cotransporter2" :ti,ab,kw) or "sodium glucose co*transporter*2":ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9

12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Leitlinien in PM am 07.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract])) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR Typell[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]
13	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16

24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

F. Literatur:

1. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.
2. **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.
3. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 25.04.2013.
4. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Pahan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB.** Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.
5. **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): e1001-204.
6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 18.04.2013.
7. **Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N.** Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2 (5):
8. **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;
9. **Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY.** Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29 (11): 1487-94.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010
15. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010
16. **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). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2005;
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 14.01.2014.
19. **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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf, Zugriff am 12.04.2013.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung).

Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 20.01.2014.

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 20.01.2014.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 20.01.2014.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 20.01.2014.
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>, Zugriff am 20.01.2014.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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-Sitagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 20.01.2014.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 - Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 20.01.2014.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 -Saxagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 20.01.2014.
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. Berlin (Ger): 2013;

29. **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;
30. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T.** Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344 e1771.
31. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T.** Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (4):
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 12.05.2011.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009
35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008 https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 11.05.2011.
36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005
37. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; (IQWiG-Berichte – Nr. 111): https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 15.01.2014.
38. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 11.04.2013.

39. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung A12-11). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 14.01.2014.
40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin) [A13-18]. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 14.01.2014.
41. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 14.01.2014.
42. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 14.01.2014.
43. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-18). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013;
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 14.01.2014.
44. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 14.01.2014.
45. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 14.01.2014.
46. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167):
https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_12

[saxagliptin/metformin nutzenbewertung gemass 35a sgb v dossierbewertung.3651.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html), Zugriff am 14.01.2014.

47. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html, Zugriff am 14.01.2014.
48. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 14.01.2014.
49. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 14.01.2014.
50. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 14.01.2014.
51. **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.
52. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (4): 224-35.
53. **Monami M, Nardini C, Mannucci E.** Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;
54. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions.** Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).
55. **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 (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 2010;

56. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 2.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 14.01.2014.
57. **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.
58. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C.** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):
59. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>, Zugriff am 15.02.2013.
60. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A.** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006423):
61. **Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH.** Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006383):
62. **van Avendonk MJ, Rutten GE.** Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.
63. **Wu D, Li L, Liu C.** Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (1): 30-7.
64. **Zhuang YG, Peng H, Huang F.** A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (19): 2566-70.