

IQWiG-Berichte – Nr. 220

Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-07
Version: 1.0
Stand: 12.05.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dapagliflozin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.02.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, MVZ Endokrinologikum Ruhr, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Tatjana Kvitkina
- Andreas Gerber
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Sibylle Sturtz
- Min Zhou

Schlagwörter: Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Dapagliflozin, Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Fragestellung A1: Dapagliflozin/Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	10
2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	10
2.3.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	10
2.3.3 Fragestellung A2: Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	11
2.3.3.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.3.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	12
2.4 Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	14
2.5 Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin	15
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	16
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	17
2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	17

2.7.2	Kommentar zur Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin.....	18
2.7.2.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	18
2.7.2.2	Fragestellung A / Einschlusskriterien	18
2.7.2.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	20
2.7.2.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
2.7.2.4.1	Informationsbeschaffung.....	20
2.7.2.4.2	Studienpool	21
2.7.2.5	Kommentare zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien	24
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	24
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	24
2.7.2.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	24
2.7.2.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	24
2.7.2.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	24
2.7.2.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
2.7.2.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	26
2.7.2.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	26
2.7.2.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	27
2.7.2.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	27
2.7.2.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	27
2.7.3	Kommentar zur Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin	28
2.7.3.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	28
2.7.3.2	Fragestellung B / Einschlusskriterien	28
2.7.3.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.3.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	30
2.7.3.4.1	Informationsbeschaffung.....	30
2.7.3.4.2	Studienpool	31
2.7.3.5	Kommentare zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien	33

2.7.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	33
2.7.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	33
2.7.3.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	33
2.7.3.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	33
2.7.3.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	33
2.7.3.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
2.7.3.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	34
2.7.3.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	34
2.7.3.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	34
2.7.3.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	34
2.7.3.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
2.7.4	Kommentar zur Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin	35
3	Kosten der Therapie	36
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	36
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	36
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	36
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	39
3.2.1	Behandlungsdauer	39
3.2.2	Verbrauch	39
3.2.3	Kosten.....	39
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	40
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile	41
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	41
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	42

4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	42
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	42
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	42
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	43
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	43
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	45
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
6	Literatur	52
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin/Metformin	3
Tabelle 3: Dapagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens....	6
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin/Metformin	7
Tabelle 5: Dapagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	16
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 7: Dapagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	44
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	defined daily doses
EPAR	European Public Assessment Report
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	last observation carried forward
MAR	missing at random
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMA	Repeated-Measurements-Analyse
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitt 2.2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin (im Weiteren als Dapagliflozin/Metformin bezeichnet) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen 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.

Die Bewertung erfolgt unterteilt nach 3 Indikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff ^b (Glimepirid oder Glibenclamid) plus Metformin
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin ^c	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Gemäß Vorgaben des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Indikation A hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin festgelegt. Gemäß Auftrag des G-BA werden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung A1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin)
- Fragestellung A2: Glipizid plus Metformin

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung A1: Dapagliflozin/Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

Der pU identifiziert keine vergleichende Studie zur Bewertung von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung A2: Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

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.

So wurde Dapagliflozin während der ersten 18 Wochen in Intervallen von 3 Wochen von 2,5 mg bis auf 10 mg hochtitriert, obwohl laut Fachinformation keine Titration sondern eine regelhafte tägliche Dosis von 10 mg vorgesehen ist. Auch der Sulfonylharnstoff Glipizid wurde in der Studie titriert, was zwar grundsätzlich der Zulassung entspricht, nicht jedoch die Wahl der Titrationsstufen. So betrug die Titrationsstufe für Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, 10 mg (von 10 mg auf 20 mg), während die Fachinformation nur Stufen von 2,5 mg oder 5 mg vorsieht. Diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis kann das Risiko für Hypoglykämien erhöhen. Die nicht zulassungskonforme Anwendung beider Therapien führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht

interpretierbar sind. Darüber hinaus wurden die Patienten nicht auf eine individuell zu bestimmende maximal tolerierbare Metformindosis eingestellt, stattdessen wurde bei einem Teil der Patienten die vorbestehende Metformindosis sogar gesenkt. Zudem ist das vorgegebene Blutzuckerziel der Studie als sehr niedrig einzustufen (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl). Eine normnahe Blutzuckersenkung soll gemäß aktueller Leitlinien nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden.

Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin

Für die Fragestellung B schließt der pU 3 randomisierte, placebokontrollierte Studien (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019) ein. Diese Studien hat der pU ebenfalls zu Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt. Wie bereits dort beschrieben, sind diese Studien für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie 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. Eine Erhöhung der Insulindosis war lediglich als Notfallmedikation bei sehr hohen Nüchternplasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten und eine Verringerung bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko möglich.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in den jeweiligen Vergleichsgruppen – und somit des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin in der Kombination mit Insulin zu treffen. Die vom pU für Dapagliflozin/Metformin zusätzlich vorgelegten Analysen dieser Studien ändern die Einschätzung nicht.

Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin

Der pU identifiziert keine Studie zur Bewertung von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Dapagliflozin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Dapagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Dapagliflozin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin ^c	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert</p> <p>b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Glipizid ist zwar keine zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, aber gemäß Vorgaben des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.</p> <p>c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Dapagliflozin und Metformin (im Weiteren als Dapagliflozin/Metformin bezeichnet) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den folgenden zugelassenen 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.

Die Bewertung erfolgt – den Fragestellungen des pU im Dossier folgend – unterteilt nach 3 Indikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin/Metformin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff ^b (Glimepirid oder Glibenclamid) plus Metformin
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin ^c	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Gemäß Vorgaben des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin festgelegt. Gemäß Vorgaben des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung A1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin)
- Fragestellung A2: Glipizid plus Metformin

Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar prinzipiell zu folgen. Er schließt in seiner Fragestellung aber dennoch Studien mit Sulfonylharnstoffen ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe ein (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Für die Frage, ob Glibenclamid oder Glimepirid zulassungskonform eingesetzt wurden, wurde die gültige Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen [3,4]. Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte angefragt und herangezogen [5]. Diese stammt aus dem Jahr 2000. Um den heutigen Erkenntnisstand zur zulassungskonformen Anwendung von Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, wurde daher ergänzend die aktuelle Fachinformation aus Österreich [6] herangezogen, wo Glipizid weiterhin zugelassen ist.

Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) festgelegt. Der pU gibt zwar an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, es finden sich aber widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (Insulin anstelle von Humaninsulin). Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Fragestellung B umfasst in der vorliegenden Bewertung die vollständige Zulassung der Kombination von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin, einschließlich einer möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) festgelegt. Der pU gibt zwar an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, es finden sich aber widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (Insulin anstelle von Humaninsulin). Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Dapagliflozin/Metformin in den verschiedenen zugelassenen Indikationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des

G-BA durchgeführt. Für die Fragestellungen A (Dapagliflozin/Metformin) wird zudem der Zusatznutzen gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitten 2.7.2, 2.7.3 und 2.7.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin/Metformin (bis zum 20.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 27.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 19.11.2013)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend hiervon identifiziert der pU eine Studie (D1690C00004), in der Dapagliflozin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin verglichen wird. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) nicht geeignet. In den Abschnitten 2.3.3 und 2.7.2.4.2 werden die Ausschlussgründe der Studie D1690C00004 erläutert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 sowie 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Fragestellung A1: Dapagliflozin/Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

Der pU legt keine Studien zum Vergleich von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) vor. Die einzige vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie D1690C00004 führt einen Vergleich von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin durch (siehe Abschnitt 2.3.3).

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A1 liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) nicht belegt.

2.3.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten

zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Fragestellung A2: Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Der pU zieht eine direkt vergleichende Studie D1690C00004 gegenüber Glipizid plus Metformin heran. Hierbei handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie, die vom pU bereits für die Dossierbewertung von Dapagliflozin (Einzelsubstanz) vorgelegt wurde [7,8].

Wie bereits bei der Bewertung Dapagliflozin als Einzelsubstanz 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. So wurde Dapagliflozin während der ersten 18 Wochen in Intervallen von 3 Wochen von 2,5 mg bis auf 10 mg hochtitriert. Eine Titration des Wirkstoffs ist jedoch laut Fachinformation nicht vorgesehen und die regelmäßige Dosierung von Dapagliflozin beträgt 10 mg täglich [9]. Auch der Sulfonylharnstoff Glipizid wurde in der Studie titriert, was zwar grundsätzlich der Zulassung entspricht, nicht jedoch die Wahl der Titrationsstufen. So betrug die Titrationsstufe für Patienten, deren Dosis bereits 10 mg betrug, 10 mg (von 10 mg auf 20 mg), während die Fachinformation nur Stufen von 2,5 mg oder 5 mg vorsieht [6]. Diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis kann das Risiko für Hypoglykämien erhöhen. Die nicht zulassungskonforme Anwendung beider Therapien führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2.).

Darüber hinaus wurden die Patienten nicht auf eine individuell zu bestimmende maximal tolerierbare Metformindosis eingestellt, stattdessen wurde bei einem Teil der Patienten die vorbestehende Metformindosis sogar gesenkt. Zudem ist das vorgegebene Blutzuckerziel der Studie als sehr niedrig einzustufen (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl). Eine normnahe Blutzuckersenkung soll gemäß aktueller Leitlinien nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden [10].

Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.2 sowie in der Dossierbewertung von Dapagliflozin [7] und dem Addendum zu dieser Bewertung [8].

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin vor.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A2 Dapagliflozin/Metformin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin nicht belegt.

2.3.3.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.4 Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin

Die Fragestellung umfasst die gesamte zugelassene Indikation der Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit Insulin einschließlich der möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin/Metformin (bis zum 20.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 27.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 19.11.2013)

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 Zusatznutzens von Dapagliflozin [7] vorgelegt. Alle 3 Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie 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. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde knapp ein Jahr nach Einschluss des ersten Patienten mittels Amendment zum Studienprotokoll ein Regimewechsel ermöglicht, allerdings nur für die zweite Studienhälfte (ab Woche 25) und lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien und gleichzeitig hohen Nüchternplasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten. Eine Erhöhung der Insulindosis war lediglich als Notfallmedikation bei sehr hohen Nüchternplasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten und eine Verringerung bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko möglich (siehe Abschnitt 2.7.3.4.2).

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten – insbesondere in den jeweiligen Vergleichsgruppen – und somit des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin in der Kombination mit Insulin zu treffen. Die vom pU für Dapagliflozin/Metformin zusätzlich vorgelegten Analysen dieser Studien ändern die Einschätzung nicht. Für weitere Informationen zum Ausschluss der Studien siehe Abschnitt 2.7.3.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung sowie die Dossierbewertung von Dapagliflozin [7].

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.3.2 und 2.7.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung B Dapagliflozin/Metformin plus Insulin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Metformin plus Insulin ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.3.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.5 Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin/Metformin (bis zum 20.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 27.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin/Metformin (letzte Suche am 19.11.2013)

Vom pU wurde durch die genannten Schritte der Informationsbeschaffung keine relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung C Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin gegenüber Humaninsulin plus Metformin. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies entspricht dem Ergebnis des pU.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Dapagliflozin/Metformin ergibt sich im Vergleich zu der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien bzw. gegenüber Glipizid plus Metformin folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 5: Dapagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Dapagliflozin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin ^c	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Sofern nicht anders gekennzeichnet ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert

b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Glipizid ist zwar keine zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, aber gemäß Vorgaben des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.

c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Diese Bewertung weicht von der des pU ab, der für die Fragestellung A insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin ableitet. Für Fragestellung B leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Metformin plus Insulin ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4A, 4B und 4C jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Gemäß Fachinformation kann die fixe Kombination Dapagliflozin/Metformin sowohl allein als auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin eingesetzt werden [9]. Der pU bearbeitet in seinem Dossier 3 Fragestellungen, die er gemäß den zugelassenen Indikationen wie folgt aufteilt:

- Dapagliflozin/Metformin (Fragestellung A),
- Dapagliflozin/Metformin plus Insulin (Fragestellung B),
- Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin (Fragestellung C).

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 3 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.7.2 (Fragestellung A), 2.7.3 (Fragestellung B) und 2.7.4 (Fragestellung C).

2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Dapagliflozin/Metformin

2.7.2.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die betreffenden Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Dapagliflozin/Metformin als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird [9].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) prinzipiell zu folgen. Da kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA stattgefunden habe, bezieht er sich bei der Wahl auf die Ergebnisse zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA für Dapagliflozin und Saxagliptin plus Metformin, die mit der dargestellten Festlegung des G-BA übereinstimmen. Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wählt der pU jedoch Metformin plus Sulfonylharnstoff, ohne Beschränkung auf die beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid aus. Auch in seiner Fragestellung in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4A) legt der pU Sulfonylharnstoff ohne jegliche Beschränkung auf bestimmte Sulfonylharnstoffe als Einschlusskriterium fest. Er trifft lediglich für Glipizid, nicht aber für weitere Sulfonylharnstoffe, Aussagen dazu, inwieweit die weiteren Sulfonylharnstoffe aus seiner Sicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind. Der pU leitet jedoch den Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin insgesamt gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin ab.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt (bearbeitet als Fragestellung A1, siehe Abschnitt 2.3.2). Gemäß Auftrag des G-BA wird in einer separaten Fragestellung der Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid plus Metformin bewertet (bearbeitet als Fragestellung A2, siehe Abschnitt 2.3.3).

2.7.2.2 Fragestellung A / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung A und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachzuweisen, deren Blutzucker mit Metformin allein zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Bewertung soll im Vergleich zu einer Kombinationsbehandlung von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Der pU nimmt die

Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Der vom pU gewählten Fragestellung und den gewählten Einschlusskriterien wird nur teilweise gefolgt.

Population

Der pU berücksichtigt bei der Definition der Patientenpopulation für den Studieneinschluss den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [9] und schließt folgende Patienten in die Zielpopulation ein, für die eine Anwendung mit Dapagliflozin/Metformin empfohlen wird:

- 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

Zusätzlich beschränkt er die Population auf Patienten, die eine mit den zugelassenen Wirkstärken von Dapagliflozin/Metformin erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1700 mg Metformin täglich erhielten.

Auch in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien beschreibt der pU, Studien zu berücksichtigen, die eine Patientenpopulation einschließen, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen. Dieses Vorgehen entspricht nicht der Zulassung. Diese verlangt für das relevante Anwendungsgebiet abweichend von der Festlegung des pU eine Vorbehandlung mit einer maximal verträglichen Metformindosis [9]. Anders als vom pU beschrieben kann eine Metformindosis von ≥ 1700 mg nicht per se als eine angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis angesehen werden. Eine maximal tolerierbare Dosis gemäß Zulassung ergibt sich patientenindividuell und kann nicht durch starre Dosisgrenzen definiert werden. Ob die Patienten eine individuelle maximal verträgliche Dosis, wie von der Zulassung gefordert, erhalten haben, muss daher für die jeweilige Studie anhand der Angaben zur Vorbehandlung geprüft werden.

Vergleichstherapie

In seiner Fragestellung definiert der pU die Vergleichstherapie als Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin. Die Einschränkung des G-BA auf die Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimepirid) lässt der pU unberücksichtigt und schließt auch Studien mit anderen Sulfonylharnstoffen ein. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.7.2.1.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für Dapagliflozin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) bewertet. In einer separaten Fragestellung

werden gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet.

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte HbA1c-Veränderung, Blutdrucksenkung, Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Die Endpunkte HbA1c 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.

2.7.2.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.2, 2.3.3 und 2.7.2.4.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte bibliografische Literaturrecherche zum direkten Vergleich durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

2.7.2.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.1.4) des Dossiers. Abweichend vom pU werden in der Bewertung von Dapagliflozin/Metformin in der Zweifachkombination 2 Fragestellungen (A1 und A2) bearbeitet: A1 ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin und A2 ein Vergleich gegenüber Glipizid plus Metformin (siehe Abschnitt 2.2).

Fragestellung A1

Für Fragestellung A1 identifiziert der pU keine vergleichende Studie, die sich für die Bewertung von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin eignet.

Fragestellung A2

Für Fragestellung A2 schließt der pU die direkt vergleichende Studie D1690C00004 zur Bewertung von Dapagliflozin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin ein.

Bei der Studie D1690C00004 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. Untersucht wurden Patienten, deren Blutzucker trotz einer Therapie mit Metformin allein in einer täglichen Dosis ≥ 1500 mg unzureichend kontrolliert war. Für den Studieneinschluss waren Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von $> 6,5$ % bis ≤ 10 % geeignet. Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screening-Periode, eine 1-wöchige Enrollment-Phase, eine 8-wöchige Phase zur Stabilisierung der Metformindosis, eine 2-wöchige Lead-in-Phase mit Placebo und Metformin-Gabe sowie eine Behandlungsphase. Die Behandlungsphase setzte sich aus einer Hauptbehandlungsphase (die ersten 52 Wochen, davon Titrationsphase 18 Wochen), einer Verlängerungsphase I (weitere 52 Wochen) und einer Verlängerungsphase II (weitere 104 Wochen) zusammen. Die Gesamttherapiedauer betrug 208 Wochen.

Der pU zieht für sein Dossier eine post-hoc ausgewertete Teilpopulation der Studie D1690C00004 heran, in der nur Patienten berücksichtigt werden:

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

Die Studie D1690C00004 wurde vom pU bereits für die Dossierbewertung von Dapagliflozin vorgelegt und war zur Bewertung des Zusatznutzens einer freien Kombination von Dapagliflozin und Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin nicht geeignet. Die gleichen Gründe gelten ebenfalls für die vorliegende Bewertung der fixen Kombination von Dapagliflozin/Metformin, so dass die Studie nicht relevant ist. Dies ist insbesondere durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Behandlungen sowohl im Interventionsarm (Dapagliflozin/Metformin) als auch im Kontrollarm (Glipizid plus Metformin) begründet.

Nicht zulassungskonforme Anwendung der Intervention und der Vergleichstherapie

Nach Randomisierung erhielten die Patienten der Studie D1690C00004 zusätzlich zu Metformin folgende Studienmedikationen: Dapagliflozin 2,5 mg 1-mal täglich oder Glipizid 5 mg 1-mal täglich mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation.

Im Interventionsarm wurde die Dosis von Dapagliflozin in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen von 2,5 mg auf 5 mg und von 5 mg auf 10 mg hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Die regelhafte Dosierung von Dapagliflozin beträgt laut Fachinformation 10 mg täglich [9]. Eine Titration ist laut Fachinformation nicht vorgesehen. Das Vorgehen in der Studie D1690C00004 ist daher nicht zulassungskonform.

Die Dosis von Glipizid wurde ebenso in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen von 5 mg auf 10 mg und von 10 mg auf 20 mg hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dl lagen oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. 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 [5,6]. Durch diese deutliche Dosiserhöhung von 50 % auf 100 % der Maximaldosis können starke Blutzuckersenkungen und in Folge Hypoglykämien entstehen, die bei einer vorsichtigeren (und zulassungskonformen) Titration ggf. nicht auftreten.

Insgesamt wurde damit im Dapagliflozinarm trotz fehlender Zulassung hierfür die Dosis titriert und teilweise eine zu niedrige Dosis gewählt, während im Glipizidarm die Titration nicht zulassungskonform und zu falsch durchgeführt wurde.

Diese nicht zulassungskonforme Anwendung der Therapien führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar sind.

Metformindosis

Gemäß Fachinformation ist Dapagliflozin/Metformin zugelassen, wenn eine maximal verträgliche Metformindosis den Blutzucker zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert [9]. Das würde voraussetzen, dass die Patienten, die für eine Dapagliflozin-Therapie in Frage kämen, zuvor die maximal tolerierbare Dosis an Metformin erhalten haben. In der Studie D1690C00004 wurde die Metformindosis 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 Metformindosis > 2500 mg statt. Teilweise wurde demnach die Metformindosis bei Patienten mit einer vorbestehenden Metformintherapie gesenkt, obwohl zuvor eine höhere Dosierung toleriert wurde. Kein Patient hat in der Studie die laut Fachinformation maximal empfohlene Dosis von 3000 mg Metformin erhalten.

In dieser Studie wurde demnach eine unzureichende Blutzuckerkontrolle mit Metformin dahingehend definiert, dass unter einer täglichen Metformindosis von ≥ 1500 mg bis ≤ 2500 mg eine unzureichende Blutzuckerkontrolle besteht. Da aber die Metformindosis vor Studienbeginn teilweise reduziert wurde, obwohl offenbar eine höhere Dosis vorher toleriert wurde und zudem ca. 15 % der Patienten mit einer Metformindosis 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.

Für die vorliegende Bewertung wurde die Studienpopulation auf Patienten mit einer Metformindosis von mindestens 1700 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 Metformindosis vor Studienbeginn reduziert wurde.

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 Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden [10]. Eine solche individuelle Anpassung war in der Studie D1690C00004 nicht vorgesehen.

Zusammenfassung

Durch die nicht zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe in beiden Studienarmen sind die Ergebnisse potenziell verfälscht und nicht interpretierbar. Überdies ist fraglich, bei wie vielen Patienten eine individuelle maximal verträgliche Metformindosis erhalten haben und bei wie vielen Patienten eine Therapieeskalation wegen unzureichender Blutzuckereinstellung überhaupt notwendig war.

Die detaillierte Erläuterung des Designs und der darauf beruhenden Begründung für den Ausschluss der Studie D1690C00004 sind dem Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin) zu entnehmen [8].

2.7.2.5 Kommentare zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA oder gegenüber Glipizid plus Metformin vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.2.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU diskutiert in diesem Abschnitt, ob die gewählten Titrations von Glipizid und Dapagliflozin in der Studie D1690C00004 möglicherweise zu einer Verfälschung der Studienergebnisse führen. Der pU betrachtet dabei in einer zusätzlichen Analyse die Anzahl von Patienten mit bestätigten Hypoglykämien in 2 Teilpopulationen des Glipizidarms:

- Patienten mit einer maximalen Glipiziddosis von 10 mg, bei denen also der nicht zugelassene Titrationschritt von 10 mg auf 20 mg fehlt, sowie
- Patienten die zwar auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, die aber bei der ersten Visite nach der Auftitrierung auf 20 mg immer noch einen Nüchternblutzucker von ≥ 110 mg/dl zeigten und nach der Argumentation des pU auch bei zulassungskonformer Anwendung letztlich auf 20 mg auftitriert worden wären.

Da in beiden Subgruppen des Glipizidarms im Vergleich zur Gesamtpopulation des Dapagliflozinarms bei statistisch signifikant mehr Patienten bestätigte Hypoglykämien auftraten, argumentiert der pU, dass Hypoglykämien bereits bei niedrigsten Glipizid-Dosierungen auftraten und nicht durch eine weitere Auftitration bedingt wären.

Der pU führt außerdem an, dass Subgruppenanalysen nach dem HbA1c-Ausgangswert ($\text{HbA1c} \geq 7\% / < 7\%$) ebenfalls zeigten, dass die Hypoglykämien auch nicht auf eine Übertherapie zurückzuführen seien.

Als drittes Argument hinsichtlich der Titration im Glipizidarm führt er an, dass die symptomatischen Hypoglykämien im gesamten zeitlichen Verlauf der Studie im Glipizidarm um ein Vielfaches häufiger auftraten als im Dapagliflozinarm.

Den Argumenten des pU, dass die gewählte Titration im Glipizidarm nicht zu einer Minderung der Aussagekraft der Nachweise führt, wird nicht gefolgt. Ereignisse wie etwa das Auftreten von Hypoglykämien in den einzelnen Teilpopulationen können gerade durch die unzulässige Anwendung von Glipizid bedingt sein. So wurde in der 20-mg-Teilpopulation der nicht zulassungskonforme Titrationschritt von 10 mg auf 20 mg durchgeführt. Gegebenenfalls wären hier Hypoglykämien bei einer vorsichtigeren Titration gerade nicht aufgetreten. 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 Strukturgleichheit 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.

Die Analysen differenziert nach HbA1c-Ausgangswert sind gleichermaßen ungeeignet, da auch in diesen Teilpopulationen unzulässig therapiert wurde und daher die Ergebnisse nicht interpretierbar sind.

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. Vielmehr wird der Vergleich beider Wirkstoffe durch diesen zusätzlichen Aspekt der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dapagliflozin weiter erschwert.

Insgesamt sind die Argumente des pU nicht dazu geeignet, die Aussagekraft der Studie bzw. der grundsätzliche Eignung für die Bewertung zu verbessern. Die Studie ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

2.7.2.9.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin vor. Die Aussage, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die für die Bewertung nicht geeignete Studie D1690C00004, in der Dapagliflozin/Metformin mit Glipizid plus Metformin verglichen wurde.

Auf dieser Basis beansprucht der pU insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dapagliflozin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe) plus Metformin. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die Studie D1690C00004 nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

2.7.2.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin eingesetzt.

2.7.2.10.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.2.10.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.3 Kommentar zur Fragestellung B: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin

2.7.3.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die betreffenden Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU befinden sich in Modul 3B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf einen Teil der Indikation „Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel einschließlich Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird [9]“.

In Fragestellung B bearbeitet der pU die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit Insulin.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin [Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist]) zu folgen. Dabei ergänzt er, dass er sich bei der Wahl der Vergleichstherapie auf die Ergebnisse zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA für Dapagliflozin und Saxagliptin plus Metformin bezieht. Die Ergebnisse entsprechen der Festlegung des G-BA für die vorliegende Bewertung. Der pU nennt allerdings im weiteren Verlauf in seiner Fragestellung sowie stellenweise in den Ein- und Ausschlusskriterien (Modul 4B, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2) nicht Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen sind. Eine Begründung für die Abweichung fehlt.

Für die vorliegende Bewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin [Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist]) herangezogen.

2.7.3.2 Fragestellung B / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachzuweisen, deren Blutzucker mit Insulin mit oder ohne bis zu 2 weiteren OAD (oralen Antidiabetika) zusammen mit Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Bewertung soll im Vergleich zu Metformin plus Insulin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Der pU nimmt die

Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Den Definitionen des pU zu Studienpopulation und Vergleichstherapie wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Die von pU genannte Patientenpopulation bei der Definition der Einschlusskriterien (Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes, die trotz Diät und Bewegung sowie einer Behandlung mit Insulin und bis zu 2 weiteren OAD einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen) entspricht nicht der Zulassung. Laut Zulassung [9] ist Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten indiziert, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird. Eine Begründung für die Abweichung fehlt.

Insgesamt bleibt in der Bearbeitung der Fragestellung durch den pU unklar, ob er lediglich die Kombination Dapagliflozin/Metformin plus Insulin bearbeitet oder ob er das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet der Kombination von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin betrachtet, in der auch die Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich ist. Unabhängig hiervon wird in der vorliegenden Bewertung die gesamte Indikation in der Kombination mit Insulin betrachtet.

Der pU berücksichtigt bei der Definition der Patientenpopulation für den Studieneinschluss in Modul 4B weitere Vorgaben gemäß Fachinformation [9]. Er schließt daher folgende Patienten in die Zielpopulation ein, für die die Anwendung mit Dapagliflozin/Metformin empfohlen wird:

- Patienten im Alter von 18 bis 74 Jahren
- Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m²
- Patienten ohne begleitender Therapie mit Schleifendiuretika

Zusätzlich beschränkt er die Population auf Patienten, die eine mit den zugelassenen Wirkstärken von Dapagliflozin/Metformin erreichbare Dosierung von insgesamt ≥ 1700 mg Metformin täglich erhielten.

Vergleichstherapie

Der pU benennt eine Kombinationsbehandlung mit Metformin und Humaninsulin als Vergleichstherapie. Er gibt an, in die Nutzenbewertung nur die Studien einbezogen zu haben, die eine in Deutschland zugelassene und verfügbare Formulierung von Metformin verwenden.

Die Angaben zur Vergleichstherapie sind jedoch inkonsistent. Gemäß der tabellarischen Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien nennt der pU auch an einigen Stellen nicht

Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen wären. Hierfür fehlt eine Begründung.

Endpunkte

Der pU benennt in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4B) konkrete Endpunkte, die er als patientenrelevant einstuft. Zur weiteren Kommentierung siehe Abschnitt 2.7.2 sowie die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16 [11]).

2.7.3.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.7.3.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.3.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte bibliografische Literaturrecherche zum direkten Vergleich durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

2.7.3.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul B (Abschnitte 4.3.1.1.4, 4.6 und Anhang 4-E) des Dossiers.

Der pU schließt 3 direkt vergleichende Placebo-kontrollierte Studien (D1690C00006 sowie die gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019) ein. Alle 3 Studien waren auch bereits in der Bewertung von Dapagliflozin enthalten. Sie sind, wie bereits in der Bewertung von Dapagliflozin beschrieben, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Die Studie D1690C00006 ist eine vom pU gesponserte 24-wöchige randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit 2 Verlängerungsphasen (mit einer Dauer von 24 und 56 Wochen). Die Studie untersucht die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu 2 oralen Antidiabetika). Sie wurde mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker unter der Behandlung mit Insulin allein (und mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika) nicht ausreichend kontrolliert war.

Die Studien D1690C00018 und D1690C00019 sind ebenfalls vom pU gesponserte 24-wöchige randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien (mit jeweils 2 Verlängerungsphasen von 28 und 52 Wochen). Beide Studien untersuchen die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu einer bestehenden antidiabetischen Medikation. Die antidiabetische Medikation enthielt dabei die Gabe von Insulin allein oder zusammen mit oralen Antidiabetika sowie die alleinige Gabe von Kombinationen aus oralen Antidiabetika. Die Studien wurden mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Vorerkrankungen durchgeführt, die unter der bestehenden antidiabetischen Vorbehandlung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielten. Die Patientenpopulationen zwischen diesen beiden Studien unterschieden sich nur dahingehend, dass die Patienten in der Studie D1690C00018 zusätzlich eine Hypertonie aufweisen mussten.

Die 3 Studien untersuchten die Gabe von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo als Add-on-Therapie zu Insulin (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von bis zu 2 oralen Antidiabetika einschließlich Metformin). Allen 3 Studien lag die Anforderung an die Patienten zugrunde, die Vorbehandlung mit Insulin unverändert fortzuführen, ein Wechsel des Insulintyps oder -regimes war also nicht vorgesehen. Eine Erhöhung der Insulindosis war nur sehr begrenzt etwa als Notfalltherapie bei hohen Nüchternplasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten

möglich. Eine ausführliche Darstellung des Studiendesigns und der Möglichkeiten der Insulindosisanpassung in den einzelnen Studien findet sich im Addendum zur Dossierbewertung von Dapagliflozin (Auftrag A12-18 [8])

Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, müsste jedoch die Gabe von Dapagliflozin plus Insulin mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Vorgaben der Studien keine realistischen Therapieentscheidungen darstellen. Üblicherweise würde bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen die antidiabetische Therapie optimiert werden, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten, und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse.

Aufgrund der fehlenden Optimierungsmöglichkeiten und somit des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin zu treffen.

Dies ändert sich auch nicht durch die vom pU für die vorliegende Dossierbewertung zusätzlich vorgelegten Analysen zu den folgenden Patientenpopulationen:

- Population mit einer Insulindosiserhöhung
- Patienten ohne Insulindosisanpassung

Der pU beschreibt in einer RMA (Repeated Measurements Analyse) solche Patienten berücksichtigt zu haben, bei denen eine Insulindosiserhöhung – vermutlich im Rahmen einer Notfalltherapie – stattgefunden habe. Dabei bleibt unklar, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung bzw. Insulindosisanpassung stattgefunden hat. Da es sich in allen 3 Fällen um placebokontrollierte Studien handelt, in denen eine möglichst stabile Insulindosis angestrebt wurde und Dosisanpassungen wie beschrieben nur in sehr engem Rahmen möglich waren, lässt sich nicht nachvollziehen, welche Patienten mit einer Insulindosiserhöhung der pU hier betrachtet. Ebenso fehlen separate Angaben darüber, wie viele Patienten der Studienpopulation von einer Insulindosisanpassung betroffen waren, sodass die Vergleichbarkeit zur Zulassungspopulation nicht abgeschätzt werden kann. Weiterhin bleibt die der RMA zugrundeliegende Annahme des Missing at random (MAR) fragwürdig.

Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt im Dossier. Somit sind keine der vom pU betrachteten Auswertungen adäquat, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) zu treffen.

Ergänzend ist anzumerken, dass der pU für alle 3 Studien post-hoc Teilpopulationen für die Bewertung auswählt, die den Zulassungsbedingungen entsprechen sollen. Dabei wird weder nachvollziehbar beschrieben, nach welchen Kriterien diese Populationen zustande kommen, noch sind die Angaben konsistent. Beispielfhaft sind hier die unterschiedlichen Angaben zur

Anzahl der randomisierten Patienten für ein und dieselbe Studie (D1690C00006) zu nennen (Tabellen 4-8 und 4-10 in Modul 4B des Dossiers). Für die Studien D1690C00018 und D1690C00019 bleibt unklar, ob neben Insulin lediglich Metformin als weiteres Antidiabetikum zugelassen war oder auch andere Antidiabetika (Tabelle 4-8 vs. Tabelle 4-13 des Dossiers, Modul 4B).

Insgesamt sind die Ergebnisse der 3 vom pU vorgelegten Studien (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019) nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Eine ausführliche Darstellung der Studien (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019) und der Gründe für den Ausschluss finden sich in der Dossierbewertung des IQWiG von Dapagliflozin (Auftrag A12-18 [7]).

2.7.3.5 Kommentare zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.3.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.3.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.3.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

2.7.3.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.3.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen auf die von ihm eingeschlossenen Studien D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.3.4.2)

2.7.3.9.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber Insulin plus Metformin vor. Die Aussage, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die für die Bewertung nicht geeigneten Studien D1690C00006 D1690C00018 und D1690C00019. Auf dieser Basis beansprucht der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin/Metformin plus Insulin gegenüber Insulin plus Metformin. Dem Vorgehen des pU auf Basis der nicht geeigneten Studie wird nicht gefolgt. Daher wird auch die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht kommentiert.

2.7.3.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.3.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin plus Insulin eingesetzt.

2.7.3.10.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin herangezogen.

2.7.3.10.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.3.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.4 Kommentar zur Fragestellung C: Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei erwachsenen Patienten als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird [9].

In Fragestellung C bearbeitet der pU die Kombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin [Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist]) zu folgen. Dabei ergänzt er, dass er sich bei der Wahl der Vergleichstherapie auf die Ergebnisse zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA für Saxagliptin bezieht. Dies entspricht der Festlegung des G-BA für die vorliegende Bewertung. Der pU nennt allerdings im weiteren Verlauf in seiner Fragestellung sowie in den Ein- und Ausschlusskriterien (Modul 4B, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2) nicht Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen sind. Eine Begründung für die Abweichung fehlt.

Der pU identifiziert keine Studie zu Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er beansprucht für diese Indikation keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Indikation werden daher nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation soll sich laut pU auf 3 Indikationen verteilen:

- A Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Dapagliflozin/Metformin).
- B Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Dapagliflozin/Metformin plus Insulin).
- C Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin).

Die Aufteilung in 3 Indikationen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, zu denen der pU aber keine Angaben macht (z. B. Dapagliflozin/Metformin + Sulfonylharnstoff + Insulin) [9].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Dapagliflozin/Metformin eine therapeutische Lücke schließt, weil behandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere unter Gewichtszunahme und Hypoglykämien leiden.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 3 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu Patienten, die im Jahr 2012 in Deutschland mit verschiedenen Antidiabetika behandelt wurden. Aus diesen Daten lässt sich laut pU die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen. Um den IMS-Datensatz zu validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in der

Publikation von Hoffmann et al. aus dem Jahr 2011 [12]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS Disease-Analyzer-Studie aus.

Um die GKV-Zielpopulation zu berechnen, berücksichtigt der pU folgende Faktoren im IMS-Datensatz:

- a) Alter zwischen 18 und 74 Jahre
- b) Patienten, die nicht an moderater oder schwerer Niereninsuffizienz leiden
- c) Metformin-Mindesttagesdosis von 1700 mg
- d) Anteil der GKV-Versicherten

Da die Fachinformation ausdrücklich vor der Anwendung von Dapagliflozin/Metformin bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter warnt [9], werden diese Patienten von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Darüber hinaus schließt der pU Patienten mit einer Metformintagesdosis von weniger als 1700 mg vom IMS-Datensatz aus, da Patienten mit der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin eine Metformin-Mindesttagesdosis von 1700 mg erhalten.

Die infrage kommende Zielpopulation für die einzelnen Indikationen wird vom pU wie folgt operationalisiert:

- A Für die Indikation Dapagliflozin/Metformin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin zusätzlich ein zweites OAD gegeben wird. Dazu zitiert er die „nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes“ [10]. Deshalb werden die nicht oral verabreichten GLP-1-Agonisten vom IMS-Datensatz ausgeschlossen.
- B Für die Indikation Dapagliflozin/Metformin plus Insulin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mit einer Insulinkombinationstherapie (Metformin + Insulin) eine Insulin-3er-Kombination (Insulin + 2 OAD) gegeben werden muss. Somit werden nicht oral verabreichte GLP-1-Agonisten vom IMS-Datensatz ausgeschlossen.
- C Analog geht der pU für die Indikation „Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin“ davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mit einer Metformin-Kombinationstherapie (Metformin + ein blutzuckersenkendes Arzneimittel) eine 3er-Kombination (3 blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin) gegeben werden muss.

Unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren berechnet der pU schrittweise die Anzahl der Patienten, die im IMS-Datensatz mit einer 2er-Kombination (Metformin + OAD für Indikation Dapagliflozin/Metformin), mit einer 3er-Insulinkombination (Insulin + 2OAD für

die Indikation Dapagliflozin/Metformin plus Insulin) sowie mit einer 3er-Kombination außer Insulin (3 blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin für die Indikation Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin) behandelt wurden und rechnet die Daten für Deutschland hoch. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 85 % beträgt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	Dapagliflozin/ Metformin	Dapagliflozin/ Metformin plus Insulin	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Weitere Indikationen laut Fach- information
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	387 108	69 207	77 336	X
	533 651			
	533 651 + X			
X: Zahlen im Dossier nicht angegeben; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Bewertung des Instituts

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe von Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den 3 Indikationen sind in ihrer Größenordnung plausibel.

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).

Zu bedenken ist, dass die Aufteilung in 3 Indikationen nicht das komplette Anwendungsgebiet abdeckt. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich, zu denen der pU aber keine Angaben macht (z. B. Dapagliflozin/Metformin + Sulfonylharnstoff + Insulin). Weiterhin werden GLP-1-Agonisten in den 2 Indikationen „Dapagliflozin/Metformin“ und „Dapagliflozin/Metformin plus Insulin“ vom IMS-Datensatz ausgeschlossen, was sich nicht nachvollziehen lässt, weil sie zu den blutzuckersenkenden Arzneimitteln gehören. Daher kann die gesamte Anzahl der Zielpopulation höher liegen als vom pU angegeben.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin für alle 3 vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.6).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Dapagliflozin/Metformin und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass täglich 2 Tabletten Dapagliflozin/Metformin eingenommen werden. Diese Angaben sind korrekt. Für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimperid) sowie Insulin gibt der pU ausschließlich die defined daily doses (DDD) an, jedoch keine zugelassenen Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation.

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.

3.2.3 Kosten

Den Apothekenverkaufspreis von Dapagliflozin/Metformin stellt der pU korrekt dar: 232,78 € pro Packung à 196 Tabletten (Stand: Lauer-Taxe am 15.02.2014). Am 01.03.2014 wurde der

Apothekenverkaufspreis auf 172,05 € gesenkt. Der Herstellerrabatt änderte sich dementsprechend.

Die Kostendarstellungen für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin sind unvollständig, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb. 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.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU ausführlich für Dapagliflozin/Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar dar.

Angesichts der Beschlüsse des G-BA zu den Antidiabetika legt das Institut den Text der Fachinformation für die 2 Indikationen „Dapagliflozin/Metformin plus Insulin“ und „Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin“ weiter aus und bewertet den Vorschlag des pU, dass Patienten, die sich selbst Insulin verabreichen, regelmäßig ihren Blutzucker messen müssen. Hierfür werden laut pU regelmäßig Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln benötigt. Der pU entnimmt die dafür entstehenden Kosten nicht der Lauer-Taxe, wodurch die von ihm ausgewiesenen Kosten zu hoch liegen.

Weiterhin müssen auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation für die 3 vorliegenden Indikationen Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen berücksichtigt werden. Diese Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 813,81 € bis 814,31 € (je nach Häufigkeit der Nierenfunktionskontrolle) nachvollziehbar bis auf den Herstellerrabatt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab, da unter anderem kein Rabatt gemäß § 130a SGB V abgezogen wird.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet einen kleinen Versorgungsanteil vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente (Therapiehinweise, Leitlinien, Disease-Management-Programme und Leitsubstanzquoten). Werden die Quoten vollkommen erreicht, so bleibt nach Darstellung des pU nur ein Anteil von ca. 11 % für OAD außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation in den 3 Indikationen sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Die Aufteilung in Indikationen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Daher kann die gesamte Größe der Zielpopulation höher liegen als die Angaben des pU.

Die Kosten von Dapagliflozin/Metformin stellt der pU korrekt dar bis auf den Herstellerrabatt. Die Kostendarstellung für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimperid) sowie Insulin ist unvollständig. Die Angaben der Jahrestherapiekosten pro Patient weichen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab.

Konsequenterweise sollten neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation in den 2 vorliegenden Indikationen berücksichtigt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2 des Dossiers macht der pU administrative Angaben zum Arzneimittel und beschreibt den Wirkmechanismus von Dapagliflozin/Metformin sowie anderer bereits in Deutschland zugelassener Antidiabetika. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in den Modulen 3A bis 3C jeweils in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

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.

In Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll der pU Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Public Assessment Report (EPAR [13]) ergeben. Dabei verweist der pU darauf, dass ein Anhang I Ib nicht vorliege. Diese Angaben sind im Abgleich mit den EPAR-Unterlagen nicht nachvollziehbar. Es liegt ein Anhang I Ib vor, der die Angabe enthält, dass es sich um ein Arzneimittel handelt, das der Verschreibungspflicht unterliegt [14]. Ein Anhang IV des EPAR liegt nicht vor, so dass wie vom pU dargestellt in Abschnitt 3.4.3 der Module 3A bis 3C des Dossiers keine Angaben erforderlich sind. 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.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die fixe Kombination Dapagliflozin/Metformin ist 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 indiziert [9]:

- **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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat in seinem Dossier die zugelassenen Anwendungsgebiete in 3 Indikationen aufgeteilt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin werden getrennt nach diesen 3 Indikationen dargestellt. Zusätzlich erfolgt für die Fragestellung A gemäß Auftrag des G-BA auch eine Darstellung des Zusatznutzens gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2).

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Dapagliflozin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Dapagliflozin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Dapagliflozin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dapagliflozin/Metformin plus Insulin ^c	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert</p> <p>b: Der pU nennt für dieses Anwendungsgebiet Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf Glibenclamid und Glimepirid. Glipizid ist zwar keine zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, aber gemäß Vorgaben des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.</p> <p>c: Einschließlich der gemäß Zulassung möglichen Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	Bezeichnung der Patientenpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar des Instituts
Dapagliflozin/Metformin	Patienten, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	387 108	Die Angaben sind in 3 Indikationen nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch deckt die Aufteilung in 3 Indikationen nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Daher kann die gesamte Anzahl der Zielpopulation höher liegen als vom pU angegeben.
Dapagliflozin/Metformin + Insulin	Patienten, deren Blutzucker unter <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	69 207	
Dapagliflozin/Metformin + andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Patienten, deren Blutzucker unter <u>Metformin und einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	77 336	
weitere Therapiekombinationen laut Fachinformation	weitere Indikationen laut Fachinformation	keine Angabe vom pU	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Indikation (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
Dapagliflozin/Metformin			Die Angaben des pU über Jahrestherapiekosten pro Patient von Dapagliflozin/Metformin sind nachvollziehbar bis auf den Herstellerrabatt. Dagegen weichen die Angaben über Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab.
Dapagliflozin/Metformin	Patienten, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	813,81–814,31	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		130,08–144,77	
Dapagliflozin/Metformin plus Insulin			
Dapagliflozin/Metformin + Insulin	Patienten, deren Blutzucker unter <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1516,64–1517,14	
Humaninsulin (+ Metformin)		744,10 (+ 59,44)	
Dapagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin			
Dapagliflozin/Metformin + andere blutzuckersenkende Arzneimitteln außer Insulin	Patienten, deren Blutzucker unter <u>Metformin und einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	814,09 + Kosten für ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin	
Humaninsulin (+ Metformin)		744,10 (+ 59,44)	
Weitere Indikationen laut Fachinformation			
weitere Therapiekombinationen laut Fachinformation	bezogen auf weitere Indikationen laut Fachinformation	keine Angabe vom pU	
a: Angaben des pU b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimpirid zu verstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle drei Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich 5 mg/850 mg bzw. 5 mg/1.000 mg DAPA + MET (Xigduo®) alleine. Jede Tablette enthält eine fixe Dosis von Dapagliflozin und Metformin. 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. Wenn xigduo® in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken.

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.

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung empfohlen. Xigduo® darf nicht bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance <60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m² angewendet werden.

DAPA + MET darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden.

DAPA + MET muss mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte bei diesen Patienten ebenfalls beachtet werden. Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Entsprechend wurden bei der Darstellung und Ermittlung der Zielpopulation die Punkte Nierenfunktionsstörung, Begleittherapie mit Schleifendiuretika und Alter ≥75 Jahre berücksichtigt.

DAPA + MET sollte zweimal täglich mit einer Mahlzeit gegeben werden, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern.

DAPA + MET ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma, moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe oben), akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können (wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock), einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer

Gewebehypoxie führen kann (wie Herz oder Lungeninsuffizienz, kürzlich erlittener Myokardinfarkt, Schock), Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus

DAPA + MET sollte nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Besondere Warnhinweise betreffen das mögliche Auftreten einer Laktatazidose, die aufgrund einer Akkumulation von Metformin, eines Bestandteils dieses Arzneimittels, auftreten kann. Weitere Warnhinweise betreffen Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, Harnwegsinfektionen, Ältere Patienten (≥ 65 Jahre), Herzinsuffizienz, Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden, einen erhöhten Hämatokrit, die Anwendung jodierter Kontrastmittel, Operationen und die Veränderung des klinischen Status von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ 2 Diabetes.

DAPA + MET ist nicht in Kombination mit Glucagon like Peptide 1 (GLP 1) Analoga untersucht worden.

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die DAPA + MET einnehmen, positiv aus.

Die für die einzelnen Wirkstoffe in der Fachinformation verfügbaren Informationen bezüglich Wechselwirkungen (unter anderem pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen, nicht zu empfehlende Kombinationen, Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist, Insulin und insulinotrope Wirkstoffe) sind zu beachten.

Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte DAPA + MET nicht angewendet werden.

Über die im EU Risk-Management-Plan dargestellten und im EPAR beschriebenen, routinemäßigen Risikominimierungs-Maßnahmen hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. (für weitere Informationen siehe Module 3).

Weitere Verträglichkeitsaspekte wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum DAPA-Monopräparat thematisiert und werden hier aufgegriffen, da sie auch bei der Anwendung der Fixkombination DAPA + MET zu beachten sind:

Zunächst ist jedoch hervorzuheben, dass am 12. Dezember 2013 sich das Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) mit 13 zu 1-Stimmen für die Zulassung von Dapagliflozin auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit ausgesprochen hat.

Diesem positiven Votum für die Therapie bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes ergänzend zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle, schloss sich am 8. Januar 2014 auch die FDA an und erteilte somit Farxiga die Zulassung für die USA.

Im Zusammenhang mit einer Dapagliflozin-Behandlung ergab sich in den klinischen Studien, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, insgesamt kein erhöhtes Tumorrisiko (OR [95 %-KI]: 1,03 [0,71; 1,51]). 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). Die nicht signifikanten numerischen OR-Werte [95 %-KI] der Tumorinzidenzen bei Therapie mit Dapagliflozin unter Einbeziehung aller vorliegenden Daten liegen bei 6,11 [0,83; 272,0] für Blasenkrebs, bei 2,47 [0,64; 14,1] für Brustkrebs, bei 1,84 [0,31; 19,46] für ein Pankreaskarzinom und bei 1,80 [0,53; 5,35] für ein Prostatakarzinom. Für keines der Organsysteme ist das Risiko jedoch statistisch signifikant verändert. 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 Wirkstoffexposition und Tumordiagnose und des fehlenden plausiblen biologischen Zusammenhangs zwischen Dapagliflozin und den genannten Tumoren wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Bezüglich des Blasenkrebsrisikos zeigten nicht-klinische in-vitro- und in-vivo-Studien, dass weder Dapagliflozin und dessen Hauptmetabolit noch eine Glukosurie das Wachstum von Blasentumoren fördern.

Somit besteht zum aktuellen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Tumorrisiko unter einer Therapie mit DAPA + MET.

Basierend auf der selektiven und reversiblen Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 in der Niere besitzt Dapagliflozin eine diuretische Wirkung, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks. Die osmotische Diurese führt zur Erhöhung der Harnmenge verbunden mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumionenausscheidung. Die geringfügig erhöhte Natriumionenausscheidung war nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumionenkonzentration assoziiert. Insgesamt traten in den klinischen Studien nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel auf (0,8% unter Dapagliflozin 10 mg vs. 0,4 % unter Placebo). Da die Anwendung von Schleifendiuretika zu einer erhöhten Rate an Volumenmangel-bedingten Nebenwirkungen unter Dapagliflozin führen könnte, ist die Kombination mit Schleifendiuretika per Zulassung nicht empfohlen.

Da Dapagliflozin in der Niere wirkt, sind Veränderungen der Kalzium- und Phosphathomöostase und damit die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels denkbar. In

der Phase-IIb/III-Studie MB102029 wurden ausschließlich Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($eGFR \geq 30$ und < 60 mL/min/1.73m²) über zwei Jahre untersucht, für welche gemäß Zulassung eine Therapie mit Dapagliflozin nicht empfohlen wird. In dieser zwei Jahre dauernden Studie erlitten 8 von 85 Patienten im 10 mg Dapagliflozinarm und 0 von 84 Patienten im Placeboarm eine Fraktur; dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die meisten der in dieser Studie aufgetretenen Frakturen entstanden im Zusammenhang mit Stürzen. Da einige dieser Patienten vor der Studie bereits eine diabetische Neuropathie oder eine orthostatische Hypotension hatten, waren sie für Stürze anfällig. In den gepoolten Daten der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz aus allen klinischen Studien ergab sich keine Erhöhung der Frakturrate unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo. Hingegen in der D190C00012-Studie mit Dapagliflozin als add-on zu Metformin wurden nach zwei Jahren Behandlung keine Veränderungen der Serum-Knochenstoffwechselmarker unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo gefunden. Die Knochendichte der Patienten an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals und Hüfte unterschied sich nach zwei Jahren nicht zwischen der Dapagliflozingruppe und der Placebogruppe. Während der Behandlung erlitt jeweils ein Patient im Dapagliflozinarm und im Placeboarm eine Fraktur. Gemäß Zulassungsbeschränkung von Dapagliflozin und Metformin in Deutschland auf Patienten mit einer GFR ≥ 60 mL/min, wurden Patienten mit einer GFR < 60 mL/min aus der Studie ausgeschlossen.

Somit gibt es bei Patienten mit einer GFR ≥ 60 mL/min, für welche die Anwendung von DAPA + MET laut Zulassung ausschließlich empfohlen wird, keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Frakturrate.

Die bisher erhobenen Daten aus dem klinischen Studienprogramm, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, zeigen keine Assoziation von Dapagliflozin mit Arzneimittel-induzierter Lebertoxizität. Die drei Kriterien der FDA Guidance für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität, die alle erfüllt sein müssen, lauten (nach der Faustregel von Hy):

- Substanz verursacht hepatozelluläre Schäden (höhere Inzidenz einer ≥ 3 -fachen Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) im Vergleich zur Kontrolle) und
- führt zu ≥ 3 -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für ALT oder AST und ≥ 2 -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Grenzwert von Bilirubin und
- es gibt keine andere Erklärung für die Erhöhung der Leberenzymwerte

Der Anteil aller Patienten aus dem klinischen Studienprogramm (Phase-IIb/III-Pool) mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT, AST, Bilirubin) war gleich groß bei Therapie mit Dapagliflozin und der Kontrolle (4,3 % und 4,5 %); damit ist Kriterium 1 nicht erfüllt. Kriterium 2 ist bei 7 von 5894 Patienten (0,1 %) der Dapagliflozingruppe und bei 4 von

3379 Patienten (0,1 %) der Kontrollgruppe erfüllt. Es gab bei allen sieben Patienten der Dapagliflozingruppe eine Alternativdiagnose, so dass auch Kriterium 3 nicht erfüllt ist.

Im Zulassungsprozess bei der FDA wurde ein potenzieller Fall einer Arzneimittel-induzierten Lebertoxizität, der im Rahmen der Studie D1690C0004 in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe auftrat, diskutiert. Die Leberenzymwerte des Patienten waren entsprechend erhöht (ALT/AST: >3-fach und Bilirubin >2-fach gegenüber dem oberen Referenzwert) und kehrten nach Absetzen der Therapie und Initiierung einer Immunsuppression in den Normalbereich zurück, so dass Kriterium 2 zutrifft. Eine Autoimmunehepatitis kann durch Arzneimittel ausgelöst werden. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Auftreten der Erkrankung und der Therapie mit Dapagliflozin kann eine Arzneimittel-induzierte Autoimmunhepatitis nicht komplett ausgeschlossen werden. Allerdings zeigte sich bei weiterer Beobachtung, dass dieser Patient auch 3 Jahre nach Absetzen der Therapie mit Dapagliflozin weiterhin eine Immunsuppression mit Azathioprin benötigte. Bei einer Arzneimittel-induzierten Autoimmunhepatitis, im Gegensatz zu einer idiopathischen Autoimmunhepatitis, klingt die Lebertoxizität nach Absetzen der Medikation im Allgemeinen ab. Daher ist die Diagnose idiopathische Autoimmunhepatitis wahrscheinlicher und damit ist Kriterium 3 (nach Hy) nicht erfüllt.

Somit besteht kein Anhaltspunkt für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität unter einer Therapie mit DAPA + MET

Insgesamt ergeben sich auch bezüglich der genannten Aspekte keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von DAPA + MET.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 03.04.2014 [Zugriff: 14.04.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-861/VerfO_2014-01-23.pdf.
3. TEVA. Glimепirid-TEVA 1mg/- 2 mg/- 3 mg/- 4 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 19.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbZ-Pharma. Gliben-CT 1,75 mg Tabletten, Gliben-CT 3,5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2013 [Zugriff: 19.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Pfizer. Glibenese: Fachinformation [unveröffentlicht]. 2000.
6. Pfizer. Minidiab 5mg Tabletten: Fachinformation [unveröffentlicht]. 2013.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin): Auftrag A13-18 [online]. 29.04.2013 [Zugriff: 20.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 164). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-18_Addendum-zum-Auftrag-A12-18_Dapagliflozin.pdf.
9. Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb. Xigduo 5 mg/850 mg Filmtabletten, Xigduo 5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Langfassung; Version 2 [online]. 09.2013 [Zugriff: 18.02.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 28.02.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

12. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med* 2011; 28(8): 919-923.
13. European Medicines Agency. Xigduo: European public assessment report [online]. 21.11.2013 [Zugriff: 15.02.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf.
14. European Medicines Agency. Xigduo: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 10.02.2014 [Zugriff: 15.02.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Barthel, Andreas	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?