

## **Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2012 übermittelt.

### **Fragestellung**

Die Nutzenbewertung von Dapagliflozin wurde gemäß Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit - Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Dapagliflozin ist in der Mono- und in der Add-on-Kombinationstherapie zugelassen.

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

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird die Anwendung von Dapagliflozin für die folgenden Patientengruppen nicht empfohlen. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht betrachtet:

- Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance  $< 60 \text{ ml/min}$  oder <sub>2</sub> einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR]  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder
- Patienten, die bei Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin 75 Jahre und älter sind oder
- Patienten, die Schleifendiuretika bekommen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für 4 zugelassene Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

**Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Dapagliflozin**

Kodierung im Dossier des pU	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Dapagliflozin-Monotherapie	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin	Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin
C	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen	Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid)
D	Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin <ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozin + Insulin + 1 bis 2 OAD (Teilpopulation D1<sup>a</sup>)</li> <li>Dapagliflozin + Insulin allein (Teilpopulation D2<sup>a</sup>)</li> </ul>	Für beide Teilpopulationen: Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, bei denen Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist
a: Benennung im Dossier des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

#### *Dapagliflozin-Monotherapie*

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Monotherapie gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Metformin-Unverträglichkeit nicht als Kriterium für den Studieneinschluss definiert.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt.

Darüber hinaus definiert der pU zusätzlich eine Patientengruppe, bei der aus seiner Sicht Sulfonylharnstoffe nicht eingesetzt werden können und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patienten benennt er DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Eine eindeutige Charakterisierung dieser Patientenpopulation fehlt. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### *Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin*

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Metformin gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Indikation Sulfonylharnstoffe + Met-

formin ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt. Der pU weist darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Nähere Ausführungen hierzu sind der Nutzenbewertung der fixen Kombination von Saxagliptin und Metformin zu entnehmen (Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V). Im zugehörigen Dossier hatte derselbe pU eine gleichlautende Argumentation vorgebracht.

Darüber hinaus definiert der pU zusätzlich eine Patientengruppe, für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Der pU charakterisiert diese Patientenpopulation nicht näher. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### *Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen*

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoffen (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Indikation Metformin + Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt.

Darüber hinaus wird auch die Patientenpopulation berücksichtigt, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Für diese Population wird die aus den Beratungsunterlagen des G-BA hervorgehende Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Diese Fragestellung wurde jedoch vom pU im Dossier nicht bearbeitet.

Der pU schränkt stattdessen die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen ein, für die Insulin noch nicht infrage kommt, und benennt die Kombination aus Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor (Dipeptidyl-Petidase-4-Inhibitor) als alternative Vergleichstherapie. Der Einschränkung der Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit auf diejenigen, für die Insulin noch nicht infrage kommt, wird nicht gefolgt. Es ist unklar, wie diese Population charakterisiert ist und wodurch sie sich von denjenigen unterscheidet, für die Insulin angezeigt ist. Die vom pU genannte Patientenpopulation wird daher als nicht klar abgrenzbare Teilpopulation im Indikationsgebiet angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### *Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin*

Die Nutzenbewertung wird für Dapagliflozin in Kombination mit Insulin gemäß Fachinformation für Patienten durchgeführt, deren Blutzucker mit Insulin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA

festgelegte Vergleichstherapie herangezogen (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist). Der pU gibt zwar primär an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, es finden sich jedoch widersprüchliche Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier (z. B. Verwendung von Insulin anstelle von Humaninsulin, Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um weitere orale Antidiabetika).

#### *Ergänzender Kommentar*

Die vom pU betrachteten Indikationsgebiete (Kodierungen A bis D) decken nicht das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin ab. So sind neben den vom pU angeführten Indikationsgebieten auch Kombinationen mit weiteren oralen Antidiabetika wie DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga (Glucagon-like-Peptide-1-Analoga) zugelassen. Darüber hinaus schließt die Zulassung auch die Anwendung von Dapagliflozin in der oralen Dreifachkombination nicht aus. Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

## **Ergebnisse**

### *Dapagliflozin-Monotherapie*

Der pU legt keine direkt vergleichende Studie zur Dapagliflozin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor.

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich für Dapagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) durch. Als Brückenkomparator wählt der pU Placebo bzw. Diät. Der pU schließt auf der Dapagliflozin-Seite die placebokontrollierte Studie MB102013 ein. Gemäß den Einschlusskriterien dieser Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit aufweist und die Patienten somit nicht zulassungskonform behandelt wurden. Dies gilt analog für die 5 vom pU identifizierten Studien auf der Sulfonylharnstoff-Seite. Die vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich sind daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen, und werden nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

### *Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin*

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin) vor. Die einzige vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie D1690C00004 führt einen Vergleich der Kombination von Metformin und Dapagliflozin gegenüber Metformin und Glipizid durch. Aus den zuvor genannten Gründen ist diese Studie jedoch nicht für einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

*Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen*

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin) vor.

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich für Dapagliflozin + Sulfonylharnstoffe gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoffe (ohne Beschränkung auf die Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid) durch. Als Brückenkomparator wählt der pU Sulfonylharnstoffe + Placebo. Der pU schließt auf der Dapagliflozin-Seite die Studie D1690C00005 ein, die eine Behandlung von Glimepirid + Dapagliflozin mit der Gabe von Glimepirid + Placebo vergleicht. Die 2 vom pU identifizierten Studien auf der Komparatorseite (DeFronzo 1995 und Goldstein 2003) sind für die Fragestellung jedoch nicht relevant. In der Studie von DeFronzo 1995 erhielten alle Patienten eine gemäß Studienprotokoll vorgeschriebene Glibenclamid-Dosis von 20 mg/Tag (entsprechend 15 mg/Tag der in Deutschland verwendeten mikronisierten Form). Eine Änderung dieser Dosierung im Studienverlauf war nicht vorgesehen. Diese Dosis überschreitet deutlich die in Deutschland zugelassene Maximaldosis von 10,5 mg/Tag. In der Studie Goldstein 2003 wurde der in Deutschland nicht zugelassene Sulfonylharnstoff Glipizid verwendet. Zudem erfüllte die Studiendauer (18 Wochen) nicht das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Folglich ist auch die Durchführung eines indirekten Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den vorliegenden Daten nicht realisierbar.

*Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin*

Zur Indikation Dapagliflozin in Kombination mit Insulin legt der pU 3 randomisierte placebokontrollierte Studien vor (D1690C00006, D1690C00018 und D1690C00019), um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

Alle 3 Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war. In der placebokontrollierten Studie D1690C00006 wurden Patienten eingeschlossen, die Insulin und bis zu 2 weitere orale Antidiabetika bekamen und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Bei den beiden Studien D1690C00018 und D1690C00019 handelt es sich um placebokontrollierte Studien mit Patienten, die unter bestehender antidiabetischer Vorbehandlung (mit und ohne Insulin) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten. Die Patienten beider Behandlungs-Arme waren in allen 3 Studien angehalten, die Vorbehandlung mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) unverändert fortzuführen, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie geändert werden durften. Lediglich in der Studie D1690C00006 wurde knapp 1 Jahr nach Einschluss des ersten Patienten mittels Amendment zum Studienprotokoll ein Regimewechsel ermöglicht, allerdings nur für die 2. Studienhälfte (ab Woche 25) und lediglich beim Auftreten unerwarteter Hypoglykämien und gleichzeitig hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten. Eine Erhöhung der Insulindosis war lediglich als Notfallmedikation bei sehr hohen Nüchtern-Plasmaglukosewerten bzw. HbA1c-Werten und eine Verringerung bei einem erhöhten Hypoglykämierisiko möglich. Üblicherweise würde jedoch 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 – insbesondere in den jeweiligen Vergleichsgruppen – sind die genannten 3 Studien nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dapa-

gliflozin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist) zu treffen.

Hinzu kommt, dass der pU aus den Daten der placebokontrollierten Studien unterschiedliche Teilpopulationen aus den Versuchsarmen bildet, wodurch die Randomisierung gebrochen wird. Diese Analysen sind bereits aus methodischer Sicht für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin in den 4 vom pU untersuchten Indikationen wie folgt bewertet:

*Dapagliflozin-Monotherapie*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Dapagliflozin-Monotherapie im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

*Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

*Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

*Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin*

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin (mit bis zu 2 weiteren oralen Antidiabetika) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

**Der deutsche Volltext ist erhältlich unter**

**[https://www.iqwig.de/download/A12-17\\_Pixantron\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-17_Pixantron_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf)**