

# Anlage III

## Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	05.06.2014
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>porters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn den Plasmaglukosespiegel senkt.</p> <p>Dapagliflozin/Metformin ist zugelassen bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird,</li><li>• in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird,</li><li>• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</li></ul> <p>Dapagliflozin zeigte in Kombination mit Metformin in den Zulassungsstudien eine stärkere Senkung des HbA<sub>1c</sub> als Placebo mit Metformin. Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin/Metformin bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Daten zum Einfluss auf Mortalität und zur Langzeitsicherheit.</p> <p>Das Hypoglykämierisiko von Dapagliflozin/Metformin ist auf dem Niveau von Placebo/Metformin. In der Add-on-Therapie zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen oder Insulin weist Dapagliflozin/Metformin höhere Hypoglykämieraten als Placebo/Metformin auf. Bei mit Dapagliflozin/Metformin behandelten Patienten traten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo/Metformin) Genital- (6,6 % vs. 1,1 %) und Harnwegsinfektionen (4,8 % vs. 3,2 %) häufiger auf. Nierenfunktionsstörungen traten unter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat neben Studien mit der Prüfung auf Überlegenheit auch solche mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit vorgelegt. Durch ein „Non-inferiority“-Studiendesign kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.</p> <p><b>Endpunkte</b></p> <p>Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA<sub>1c</sub>. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. In die Studien wurden auch Patienten mit HbA<sub>1c</sub>-Werten unter 7,5 % eingeschlossen, bei denen eine weitere Intensivierung der Therapie keinen Nutzen zur Verminderung von Endpunkten erwarten lässt, sondern nur die Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere Hypoglykämien bei der Therapieintensivierung im Vergleichsarm mit Glipizid.</p> <p>Der HbA<sub>1c</sub>-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt (10). Hierfür sind Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, mikrovaskulären Schäden und Gesamtmortalität notwendig.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier bewertung 2.3., S. 10</p> <p>IQWiG Dossier bewertung 2.3.2., S. 10</p> <p>IQWiG Dossier bewertung 2.3.3., S. 11–12</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 90–92, Tab. 4-24</p>	<p><b>Vergleichstherapien</b></p> <p><u>Fragestellung A:</u></p> <p>In zwei Studien zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei Patienten mit unzureichender Kontrolle unter Metformin wurde Dapagliflozin mit Placebo verglichen (11–13).</p> <p><u>Fragestellung A 1:</u></p> <p>Der pU legt keine Daten zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die AkdÄ folgt der Bewertung des IQWiG.</p> <p><u>Fragestellung A 2:</u></p> <p>In einer Studie, die vom pU zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei ungenügender Kontrolle unter Metformin vorgelegt wird, wurde Dapagliflozin mit Glipizid verglichen. Hypoglykämien waren unter der Kombination Dapagliflozin/Metformin deutlich geringer als unter Glipizid/Metformin. Dabei handelte es sich vorwiegend um nicht schwere Hypoglykämien. Dieser Unterschied war auch nach der initialen Titrationsphase nachweisbar. Glipizid steht aber auf dem deutschen Markt nicht zur Verfügung, deshalb gibt es keine vergleichenden Daten zu den in Deutschland im Markt befindlichen Sulfonylharnstoffen. Aus pharmakologischer und klini-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier bewertung 2.4., S. 13–14</p> <p>IQWiG Dossier bewertung 2.5., S. 15</p>	<p>schers Sicht ist das in Deutschland verfügbare Glibenclamid dem Glipizid sehr ähnlich. Studien, welche die Hypoglykämierate unter Glipizid mit der von den in Deutschland im Markt befindlichen Sulfonylharnstoffen vergleichen liegen allerdings nicht vor.</p> <p><u>Fragestellung B:</u> Zur Bewertung der Kombination von Dapagliflozin plus Insulin (plus 0–2 orale Antidiabetika) hat der pU drei Studien vorgelegt, in denen diese Kombination gegen Insulin plus Placebo (unter Beibehaltung der Therapie mit den zuvor eingesetzten 0–2 oralen Antidiabetika) verglichen wird (14;15). In den Vergleichen mussten die Dosierungen von Insulin und den 0–2 oralen Antidiabetika (bis auf einen Toleranzbereich und in Notsituationen) konstant gehalten werden. Das Vorgehen entspricht nicht den Leitlinienempfehlungen, vor allem nicht denen für die Insulintherapie (4).</p> <p><u>Fragestellung C:</u> Da der pU zu dieser Fragestellung keine Daten vorlegt, schließt sich die AkdÄ der Bewertung des IQWiG an.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Dapagliflozin/Metformin führt dazu, dass Ausmaß und Wahr-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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



## Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M et al.: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 2, August 2013. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dapagliflozin. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 20.06.2012 B3, Berlin, 6. Juni 2013.
6. European Medicines Agency (EMA): Xigduo® - Dapagliflozin/Metformin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002672/WC500161033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002672/WC500161033.pdf). First published: 10. Februar 2014.
7. European Medicines Agency (EMA): Xigduo® - Dapagliflozin/Metformin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002672/WC500161035.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002672/WC500161035.pdf). Procedure No EMEA/H/C/002672/0000 . Stand: 21. November 2013. First published: 10. Februar 2014.
8. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Summary review for regulatory action (Forxiga – Dapagliflozin). Application number 202293Orig1s000: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf). 8. Januar 2014.

9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Xigduo® (Dapagliflozin/Metformin). Neue Arzneimittel 2014-05 vom 28. April 2014.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
11. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al.: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223-2233.
12. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al.: Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11: 43.
13. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al.: Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1020-1031.
14. Wilding JP, Woo V, Soler NG et al.: Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156: 405-415.
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Dapagliflozin BMS-512148: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM264314.pdf>. Stand: 19. Juli 2011.