

# Anlage III

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

Datum	05.04.2013
Stellungnahme zu	Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a></i>

*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>Einleitung</b></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1).</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 (2).</p> <p>Die Klasse der Gliflozine soll die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 erweitern. Als erster Vertreter wurde Dapagliflozin Ende 2012 in Deutschland in den Markt eingeführt. Es ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt. Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit/Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen einschließlich Insulin.</p> <p>Dapagliflozin zeigte in den Zulassungsstudien – allein und in Kombination mit anderen Antidiabetika – eine stärkere Senkung des HbA<sub>1c</sub> als Placebo. Dapagliflozin führte in der Add-on-Therapie zu einer moderaten, in der Monotherapie zu keiner Gewichtsreduzierung. Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikationen fehlen zu Dapagliflozin</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bisher ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Angaben zur Mortalität und Langzeitsicherheit.</p> <p>Das Hypoglykämierisiko unter der Monotherapie mit Dapagliflozin ist auf Placeboniveau, in der Add-on-Therapie mit Sulfonylharnstoffen (SH) oder Insulin führt es zu höheren Hypoglykämieraten als Placebo.</p> <p>Bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten traten im Vergleich zu Placebo Genital- und Harnwegsinfektionen häufiger auf. In den vorliegenden klinischen Studien traten bei den mit Dapagliflozin behandelten Patienten bösartige Blasen- und Brusttumoren häufiger auf als unter Placebo. Im Rahmen eines von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geforderten Risk Management Plans muss der Hersteller weitere Studiendaten vorlegen und eine epidemiologische Studie zur Beurteilung der Inzidenz von Tumoren durchführen.</p> <p>Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können (3).</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)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 16–19, Seiten 42–51	<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><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt war die Senkung des HbA<sub>1c</sub>. Um einen klinisch relevanten Zusatznutzen nachzuweisen, müssen patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert, primärer Endpunkt in den vorgelegten Studien, ist kein patientenrelevanter Endpunkt; sein prädiktiver Wert für patientenrelevante Endpunkte ist nicht ausreichend validiert und für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht ausreichend (4). Hierfür sind Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, mikrovaskulären Schäden und Gesamtmortalität notwendig.</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><u>Vergleichstherapien</u></p> <p>Kodierung B:</p> <p>In zwei Studien zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei Patienten mit unzureichender Kontrolle unter Metformin wurde Dapagliflozin mit Placebo verglichen (5–7). Diese Studien sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da weitere Optionen in Kombination mit Metformin vorhanden sind – z. B. Humaninsulin. In einer Studie, die vom pU zur Kombination von Dapagliflozin plus Metformin bei ungenügender Kontrolle unter Metformin vorgelegt wird, wurde Dapagliflozin mit Glipizid verglichen. Glipizid steht aber auf dem deutschen Markt nicht zur Verfügung. Der pU konnte den Nachweis der Äquivalenz von Glipizid mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (Glibenclamid, Glimepirid) nicht erbringen. Die AkdÄ schließt sich dieser Bewertung an, weist aber auf ihre Aussagen unter „Zweckmäßiger Vergleichstherapie“ (Kodierung A)“ hin.</p> <p>Kodierung C:</p> <p>Zur Bewertung der Kombination von Dapagliflozin plus SH legt der pU nur eine Studie mit Dapagliflozin plus SH gegenüber Dapagliflozin plus Placebo vor (8). Diese ist wegen des Placebo-Vergleichs ungeeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens. Der pU nutzt sie aber für einen indirekten Vergleich gegenüber Metfor-</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)
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung Nr. 2.5, Seiten 19–21	<p>min. Auch für einen indirekten Vergleich scheint diese Studie ungeeignet, da Glimepirid kein SH mit nachgewiesenem Nutzen bzgl. patientenrelevanter Endpunkte darstellt (siehe oben unter ZVT).</p> <p>Kodierung D:</p> <p>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 (9;10). In den Vergleichen mussten die Dosierungen von Insulin und den 0–2 oralen Antidiabetika (bis auf einen Toleranzbereich und in Notsituationen) konstant gehalten werden. Das Vorgehen entspricht nicht den Leitlinienempfehlungen, vor allem für die Insulintherapie.</p> <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ weist explizit daraufhin, dass das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Dapagliflozin dazu führt, dass Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Schadens von Dapagliflozin nicht bewertet werden. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzial von Dapagliflozin – vermehrte Harnwegsinfekte, reduzierte oder fehlende Wirksamkeit bzw. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz sowie das potenzielle Risiko für Brust- und Bla-</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>senkrebs – hätte Dapagliflozin auch in die Kategorie „geringerer Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie“ (AM-NutzenV) eingestuft werden können.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten und der Methoden des IQWiG – relevante Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor – stimmt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG in allen vier Indikationsgebieten (Kodierungen A–D) zu.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Kurzfassung Version 1.0, 13. März 2013. Zuletzt geprüft: 4. April 2013.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Neue Arzneimittel 2013-02 vom 28. Februar - Dapagliflozin. Neue Arzneimittel 2013-02 vom 28. Februar 2013.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
5. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al.: Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1020-1031.
6. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al.: Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med* 2013; 11: 43.
7. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al.: Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233.
8. AstraZeneca GmbH: A 24-Week, International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Multi-center, Placebo-controlled Phase III Study with a 24-Week Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination with Glimepiride (a Sulphonylurea) in Subjects with Type 2 Diabetes who Have Inadequate Glycemic Control on Glimepiride Therapy Alone Report for the first 24-week treatment period. :[http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/\\_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00005](http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/D1690C00005). Study Code D1690C00005, Edition Number 2. Stand: 7. September 2012, zuletzt geprüft: 4. April 2013.
9. U. S. Food and Drug Administration: Dapagliflozin BMS-512148: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM264314.pdf>. Stand: 19. Juli 2011. Zuletzt geprüft: 4. April 2013.



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