

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	24. April 2018
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), Nr. 610, A17-65, Version 1.0, Stand: 28.03.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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>Einleitung</b></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). 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 Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (3).</p> <p>Mit der Einführung der Klasse der Gliflozine sollten die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 erweitert werden. Als erster Vertreter wurde Dapagliflozin Ende 2012 in Deutschland in den Markt eingeführt. Dapagliflozin ist ein selektiver Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2), der zu einer verringerten renalen Reabsorption der Glukose führt und durch vermehrte Glukoseausscheidung mit dem Harn die Plasmaglukosespiegel senkt.</p> <p>Dapagliflozin wurde zunächst für die Monotherapie bei Unverträglichkeit von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen einschließlich Insulin zugelassen (4). Im Jahr 2014 erhielt zusätzlich die fixe Kombination von Dapagliflozin + Metformin eine Zulassung (5).</p> <p>In dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Monopräparat Dapagliflozin wurde weder für die Monotherapie noch für die Add-on-Therapie mit anderen antihyperglykämischen Wirkstoffen ein Zusatznutzen konstatiert (6).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin auf Antrag des pU wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezieht sich antragsgemäß auf das Teilanwendungsgebiet „Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin“ (IQWiG Dossierbewertung Dapagliflozin (neue wissenschaftliche Erkenntnisse), Nr. 610, A17-65, Version 1.0, Stand 28.03.2018, S. 6).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2</p> <table border="1" data-bbox="331 708 1207 906"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 708 687 754">Indikation</th> <th data-bbox="687 708 1207 754">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 754 687 906">Dapagliflozin + Metformin</td> <td data-bbox="687 754 1207 906"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b> (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup> oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll (7)).</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Dapagliflozin + Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b> (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup> oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Dapagliflozin + Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b> (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup> oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 8	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der pU folgte bei der Wahl der Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA und wählte Metformin + Sulfonylharnstoff aus den Optionen aus. Zusätzlich beschreibt er, auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Gemäß Auftrag des G-BA wird in der vorliegenden Bewertung der Vergleich gegen Glipizid ebenfalls betrachtet und in einer eigenen Fragestellung dargestellt.</p> <p><b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b></p> <p>Die AkdÄ stellt fest, dass zu der Kombination Metformin + Sulfonylharnstoff Hinweise für ein Schadenspotenzial vorliegen (8-10). Für Glipizid existieren keine Endpunktstudien, der Wirkstoff ist seit 2007 in Deutschland nicht mehr zugelassen. Die AkdÄ hält daher Glipizid nicht für eine den Vorgaben des Verfahrens der Nutzenbewertung konforme ZVT (8).</p> <p><b>Metformin + Empagliflozin</b></p> <p>Nach Auffassung der AkdÄ ist diese Kombination nur für die Teilpopulation ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung geeignet (11).</p> <p><b>Metformin + Liraglutid</b></p> <p>Die Aufnahme der Kombination von Metformin + Liraglutid als ZVT ist neu und begründet sich wahrscheinlich auf den Ergebnissen der LEADER-Studie, die die Sicherheit von Liraglutid (Add-on zur bereits bestehenden antidiabetischen Therapie) bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren untersuchte und eine Reduktion der Mortalität um 0,4 % pro Jahr fand. Wie viele Patienten in der LEADER-Studie eine Monotherapie mit Metformin erhielten, bleibt unklar; eine Monotherapie mit einem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antidiabetikum wurde knapp 20 % verabreicht. Ob die Ergebnisse aus der LEADER-Studie auch für die Subpopulation mit einer Metformin-Monotherapie als Ausgang gelten, ist ebenfalls unklar, sodass die Kombination Metformin + Liraglutid als ZVT nicht valide begründet ist.</p> <p>Die AkdÄ hat in Ihren Stellungnahmen zu Antidiabetika darauf hingewiesen, dass die Kombination Metformin + Insulin die adäquate ZVT für die Nutzenbewertung von Metformin + einem zweiten Antidiabetikum ist (s. u. a. (12;13)).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–12</p>	<p><b>Studie</b></p> <p>Der pU reicht eine neue (gegenüber vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung) Studie ein: D1689C00014 (DapaZu). DapaZu vergleicht Metformin + Glimepirid mit Metformin + Dapagliflozin und Metformin + Dapagliflozin + Saxagliptin. Für die Bewertung sind nur die Arme Metformin + Glimepirid und Metformin + Dapagliflozin relevant.</p> <p>Die vom pU zusätzlich eingereichte Studie D1690C00004 wurde bereits für die Erstbewertungen von Dapagliflozin als Monosubstanz und als fixe Kombination mit Metformin vorgelegt. Aus dieser lässt sich kein Zusatznutzen für Dapagliflozin ableiten. Die Gründe sind in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen zur Nutzenbewertung ebenso erläutert wie in den entsprechenden Stellungnahmen der AkdÄ (12-15).</p> <p><b>Design</b></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter 18–74 Jahren mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert <math>\geq 7,5</math> % bis <math>\leq 10,5</math> % und vorheriger</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Metformin-Therapie mit maximal tolerierbarer Dosis von <math>\geq 1500</math> mg/Tag für mindestens acht Wochen.</p> <p>In den Metformin + Glimepirid-Arm bzw. Metformin + Dapagliflozin-Arm wurden 313 bzw. 314 Patienten mit einer mittleren Dauer eines Typ-2-Diabetes von 6,8 Jahren (mittleres Körpergewicht 98 kg, BMI 33 kg/m<sup>2</sup>, eGFR 87 ml/min; HbA<sub>1c</sub> im Mittel 8,3 %, bei 37 % der Patienten &lt; 8 %) eingeschlossen.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Einschlussphase, einer Behandlungsphase von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von drei Wochen.</p> <p><b>Dosierung</b></p> <p>Dapagliflozin: 10 mg 1 x/Tag, + Metformin <math>\geq 1500</math> mg/Tag in bisheriger Dosierung.</p> <p>Glimepirid: (Startdosis 1 mg, Titration bis zu 6 mg), 1 x/Tag, + Metformin <math>\geq 1500</math> mg/Tag in bisheriger Dosierung. Titration von Glimepirid um 1 mg alle zwei Wochen. Individueller Zielwert: ein FPG(fasting plasma glucose)-Zielwert von ungefähr 110 mg/dl war empfohlen.</p> <p>Für beide Arme war eine Notfallmedikation erlaubt: glykämische Notfallmedikation mit Insulin für insgesamt 14 Tage und für bis zu sieben aufeinanderfolgende Tage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 0 bis 12 (nach Visite 2 und einschließlich Visite 8): FPG &gt; 240 mg/dl (13,3 mmol/l)</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 39-43	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 12 bis 24 (nach Visite 8 und einschließlich Visite 9): FPG &gt; 200 mg/dl (11,1 mmol/l)</li> <li>• Woche 24 bis 52 (nach Visite 9 und einschließlich Visite 12): HbA<sub>1c</sub> &gt; 8,0 %</li> </ul> <p><b>Ergebnisse</b></p> <p>Das IQWiG thematisiert in seiner Bewertung die Therapiestrategien in den beiden Studienarmen von DapaZu: fixe Dosierung von Dapagliflozin vs. Titration von Glimepirid innerhalb von maximal zwölf Wochen auf 6 mg/Tag. Es kritisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Regelmäßige Titration bis 6 mg/Tag entspricht nicht der Zulassung.</li> <li>2. Durch eine fixe vs. titrierte Dosierung werden Blutzuckereinstellungen erreicht, die nicht mehr vergleichbar sind: Ab Woche 6 liegen die HbA<sub>1c</sub>-Werte unter Glimepirid signifikant niedriger als unter Dapagliflozin (zwischen 0,12 % und 0,31 %), wobei die laut Studienprotokoll vorgesehene Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin bezüglich des HbA<sub>1c</sub>-Wertes ab Woche zehn nicht mehr gewährleistet ist.</li> </ol> <p>Beide Umstände führen dazu, dass die Hypoglykämieraten unter Dapagliflozin und Glimepirid nicht mehr verglichen werden können, Die höheren Raten an symptomatischen Hypoglykämien (s. u.) sind nicht durch die Wirkstoffe bedingt, sondern sind in erster Linie Folge der unterschiedlichen Dosierregime.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Argumentation des IQWiG voll umfänglich zu.</p> <p>Des Weiteren thematisiert das IQWiG die mangelhafte Festsetzung und Umsetzung individueller HbA<sub>1c</sub>-Ziele für die Patienten. Es zitiert</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(unveröffentlichte) Niederschriften zu Beratungsgesprächen des pU durch den G-BA im Jahre 2015, in denen diese für die Konzeptionierung der DapaZu-Studie eingehend thematisiert sein sollen und den Kriterien der NVL-Therapie des Typ-2-Diabetes aus 2013 entsprechen hätten (3). Das IQWiG kritisiert, dass aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, welche Kriterien für die Festlegung der patientenindividuellen Zielwerte für den HbA<sub>1c</sub>-Wert und die FPG zugrunde gelegt und welche Zielwerte konkret festgelegt wurden. Im Widerspruch zu individuellen Zielwerten sei für die FPG regelhaft ein Wert von unter 110 mg/dl im DapaZu-Protokoll festgelegt.</p> <p>Inhalte der Beratungsgespräche zwischen pU und G-BA können zwar von der AkdÄ nicht nachvollzogen werden, die Kritiken des IQWiG sind für die AkdÄ aber plausibel und nachvollziehbar:</p> <p>Ein FPG-Ziel unter 110 mg/dl weist auf eine normnahe Blutzuckereinstellung als Ziel hin. Zudem weisen die Angaben des pU, dass 21,6 % bzw. 37,8 % (Dapagliflozin bzw. Glimepirid) der Patienten ihre individuellen HbA<sub>1c</sub>-Ziele erreicht hätten, im Kontext mit seiner Angabe, dass 20,3 % bzw. 33,9 % nach 52 Wochen HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 7 % erreicht hätten, darauf hin, dass für einen Großteil der Patienten HbA<sub>1c</sub>-Ziele unter 7 % angestrebt wurden. Das liegt zwar mitten im Korridor der Therapie des Typ-2-Diabetes in der NVL (3;16;17); es erscheint aber nicht plausibel oder zumindest nicht überprüfbar, dass für den Großteil der Patienten tatsächlich HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 7 % adäquat gewesen sein sollen. Zwar waren die Patienten relativ jung (58 Jahre im Mittel) und die Dauer der Erkrankung mit 6,8 Jahren nicht übermäßig lang. Andererseits liegen keine Angaben zu vaskulären Begleiterkrankungen und Komplikationen, Lebenserwartung, Hypoglykämierisiko und bisherigen Hypoglykämien</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A	<p>unter Therapie vor. Diese wären aber für eine transparente Darstellung und Bewertung der individuellen Zielwerte nötig gewesen (auch in Modul 4A nicht angeführt. Eine aktuelle Leitlinie des American College of Physicians (18) empfiehlt HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte zwischen 7 % und 8 %. Insgesamt erscheinen die Zielwerte für die Blutzuckereinstellung in der Studie DapaZu nicht adäquat oder zumindest nicht adäquat beurteilbar.</p> <p>Das IQWiG weist nach Auffassung der AkdÄ zu Recht auf einen weiteren Kritikpunkt hin: Wenn die Therapieziele patientenindividuell tatsächlich adäquat gewesen sein sollten, wären die Patienten des Dapagliflozin-Arms nachweislich schlechter behandelt im Sinne der Untertherapie als die des Glimепirid-Arms.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 40, Tabelle 15	<p><b>Endpunkte</b></p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in beiden Studienarmen 0 %</li> </ul> <p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiale Morbidität: 1,3 % vs. 1,9 %; nicht signifikant (n. s.)</li> <li>• zerebrale Morbidität: 1,3 % vs. 1,6 %; n. s.</li> </ul> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Angaben zum p-Wert</li> </ul> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 60,1 % vs. 54,5 %, keine Angaben zum p-Wert</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 42, Tabelle 17</p>	<p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12,5 % vs. 11,2 %; n. s.</li> </ul> <p>Spezifische UE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bestätigte symptomatische Hypoglykämien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blutzucker <math>\leq</math> 50 mg/dl: 0 % vs. 4,2 %</li> <li>○ Blutzucker <math>\leq</math> 70 mg/dl: 0,3 % vs. 21,2 %</li> </ul> </li> <li>• schwere Hypoglykämien: 0 % vs. 0 %</li> <li>• Genitalinfektionen: 8,0 % vs. 0,6 %; <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>• Harnwegsinfektionen: 7,7 % vs. 3,8 %; <math>p = 0,042</math></li> </ul> <p><u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8,6 % vs. 4,2 %; <math>p = 0,025</math></li> </ul> <p><u>HbA<sub>1c</sub>-Wert (über Studienverlauf gemittelt)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -0,99 vs. -1,16; <math>p = 0,017</math> (ohne Notfalltherapie)</li> <li>• -0,89 vs. -1,07; <math>p = 0,004</math> (mit Notfalltherapie)</li> </ul> <p><u>Körpergewicht</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -3,79 vs. 1,71; <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 20–25	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ folgt der Dossier-Bewertung des IQWiG:</p> <p>In der für die erneute Bewertung von Dapagliflozin allein relevanten Studie DapaZu ist kein fairer Vergleich von Dapagliflozin gegenüber Glimepirid durchgeführt worden: Eine blutzuckergeführte Titration von Glimepirid wurde einer Fixdosisgabe von Dapagliflozin gegenübergestellt. Betrachtet man die Blutzuckereinstellung, fiel diese unter Dapagliflozin entsprechend schlechter aus – in der Folge waren symptomatische Hypoglykämien seltener, ohne dass aber schwere Hypoglykämien (Fremdhilfe nötig) gesenkt wurden.</p> <p>Es bleibt unklar, ob in der Studie DapaZu die Blutzuckereinstellung nach patientenindividuellen Zielwerten adäquat (wie in aktuellen Leitlinien und im Beratungsgespräch zwischen G-BA und pU empfohlen) war: Weder ist nachvollziehbar, ob diese patientenindividuell adäquat formuliert wurden, noch ob sie anschließend angemessen umgesetzt wurden (s. o.). Es besteht dagegen der begründete Verdacht, dass die Zielwerte bei einem Großteil der Patienten zu niedrig angesetzt waren.</p> <p>Das Design der Studie DapaZu erscheint so, als sei es zum Nachweis einer geringeren Hypoglykämierate unter Dapagliflozin als unter Glimepirid konzipiert worden. Eine Reduktion diabetischer Früh- oder Spät komplikationen nachzuweisen, war schon von der Anlage her nicht das Ziel der Studie – erkennbar an der kurzen Studiendauer und an den primären Endpunkten der Studie. Eine Reduktion von Hypoglykämien ohne einen Nachweis von Vorteilen (oder zumindest eines Nachweises der Gleichwertigkeit) hinsichtlich der Verhinde-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zung diabetischer Früh- oder Spätkomplikationen ist kein Therapieziel per se und kann nach Auffassung der AkdÄ keinen Zusatznutzen an sich darstellen.</p> <p>Selbst wenn man die Ergebnisse der Studie DapaZu für die neuerliche Bewertung heranziehen würde, ergäbe sich kein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber Glimperid: Zwar traten symptomatische Hypoglykämien seltener auf; Therapieabbruch aufgrund von UE, Genitalinfektionen und Harnwegsinfektionen waren aber häufiger. Unterschiede bei den entscheidungsrelevanten schweren Hypoglykämien bestanden nicht.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an und sieht ebenfalls weiterhin keinen Zusatznutzen für die freie Kombination von Dapagliflozin mit Metformin.</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. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
3. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.

4. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 5 mg, 10 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2017.
5. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Xigduo® 850 mg, 1000 mg Filmtabletten". Stand: November 2017.
6. 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: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch\\_loadpublicationpdf&session.sessionid=8b00f5e503794ba5fb65dd8c7d48ae46&fts\\_search\\_list.destHistoryId=52661&fts\\_search\\_list.selected=76ea4edb475e5c27&state.filename=BAanz%20AT%2016.07.2013%20B2](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=8b00f5e503794ba5fb65dd8c7d48ae46&fts_search_list.destHistoryId=52661&fts_search_list.selected=76ea4edb475e5c27&state.filename=BAanz%20AT%2016.07.2013%20B2). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 16. Juli 2013.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V-Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.
9. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al.: A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1714-1724.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Empagliflozin, Nr. 399, A16-12, Version 1.0, 30.05.2016. Berlin, Stand: 22. Juni 2016.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013. Berlin, Stand 5. April 2013.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014. Berlin, Stand 5. Juni 2014.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf). Berlin, 6. Juni 2013.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_Metformin\\_2014-02-15-D-097\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_TrG.pdf). Berlin, 7. August 2014.
16. American Diabetes Association (ADA): Standards of medical care in diabetes 2018. Arlington, VA, Stand: Januar 2018.

17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149.
18. Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D et al.: Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018: Epub ahead of print.