

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

Datum	22. August 2019
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 1), Nr. 799, A19-37, Version 1.0, Stand: 30.07.2019
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><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Dapagliflozin (Forxiga®) ist zugelassen bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung; als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes;</li><li>• Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert (1).</li></ul> <p>Dapagliflozin ist ein selektiver reversibler Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2). SGLT-2 wird stark in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Dapagliflozin senkt die renale Glukose-Reabsorption und erhöht dadurch die Glukose-Ausscheidung mit dem Harn. Dapagliflozin wirkt unabhängig von Insulinsekretion und Insulinwirkung. Der glukosurische Effekt ist mit Kalorienverlust und Gewichtsabnahme verbunden (2).</p> <p>Dapagliflozin ist das erste orale Arzneimittel, das in der EU als Zusatztherapie zu Insulin für Patienten mit T1DM zugelassen wurde.</p>	

## 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. 10; Dossier pU Modul 4A S. 41–43	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin</p> <table border="1" data-bbox="315 651 1205 999"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 754 691">Indikation</th> <th data-bbox="754 651 1205 691">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 691 754 842">               T1DM in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert             </td> <td data-bbox="754 691 1205 842">               Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)<sup>a</sup> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 842 1205 999">               a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des T1DM, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der ZVT sind zu beachten.                BMI: Body-Mass-Index; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus             </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Ein Vorteil von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin ist bei T1DM nicht ausreichend belegt (3). Insofern hätte auch ausschließlich Humaninsulin als ZVT bestimmt werden können. Die verfügbaren Vergleichsstudien geben aber – wie auch der G-BA – kein konkretes Insulin vor. Aus diesen Gründen sind Humaninsulin und Insulinanaloga als ZVT für die AkdÄ akzeptabel. Die AkdÄ teilt die Annahme des G-BA, dass alle unterschiedlichen Insuline als ZVT zusammengefasst werden können, da es keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit gibt.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	T1DM in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>	a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des T1DM, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der ZVT sind zu beachten. BMI: Body-Mass-Index; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus		
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie							
T1DM in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) <sup>a</sup>							
a: Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des T1DM, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der ZVT sind zu beachten. BMI: Body-Mass-Index; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Streng genommen wurde Dapagliflozin aber nicht gegen die festgelegte ZVT, sondern gegen Placebo als Add-on zu einer Insulinbehandlung getestet.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 11–21; Dossier pU Modul 4A S. 81–100</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die Daten aus zwei klinischen Studien zur Nutzenbewertung vor: die Zwillingstudien DEPICT 1 und DEPICT 2 (4-6).</p> <p>DEPICT 1 und 2 waren multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studien, die erwachsene Patienten (<math>\geq 18</math> und <math>\leq 75</math> Jahre) mit T1DM mit einer Insulinbehandlung seit mindestens zwölf Monaten einschlossen, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert zum Zeitpunkt des Screenings zwischen <math>\geq 7,7</math> % und <math>\leq 11</math> % sowie einen HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen <math>\geq 7,5</math> % und <math>\leq 10,5</math> % (bei Randomisierung) und einen BMI <math>\geq 18,5</math> kg/m<sup>2</sup> aufwiesen. Ausschlusskriterien waren u. a. vorhergehender Diabetes mellitus Typ 2, diabetische Ketoazidose (DKA), die einen medizinischen Eingriff erfordert hat, vorhergehende Krankenhausaufenthalte zur glykämischen Kontrolle jeweils innerhalb eines Monats vor dem Screening oder Symptome eines schlecht kontrollierten Diabetes mellitus Typ 1.</p> <p>Nach einer Lead-in-Phase von 8 Wochen, in der eine Optimierung der Insulinbehandlung zur Verbesserung der Diabeteskontrolle erfolgte, wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf folgende Arme randomisiert: Insulin + Dapagliflozin 5 mg, Insulin + Dapagliflozin 10 mg oder Insulin + Placebo. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach derzeitigem Gebrauch einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM, ja vs. nein), Methode der Insulinverabreichung zu Beginn der Studie (mehrmals tägliche Insulingabe oder Insulinpumpentherapie) und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>dem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (<math>\geq 7,5\%</math> und <math>&lt; 9,0\%</math> vs. <math>\geq 9,0\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math>).</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen: Kurzzeittherapie für 24 Wochen, gefolgt von einer Langzeittherapie für 28 Wochen und einer Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts in Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die prozentuale Änderung der täglichen Insulingesamtdosis und des Körpergewichts; die prozentuale Änderung des mittleren Blutzuckerwertes; der Anteil an Patienten, die eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion <math>\geq 0,5\%</math> ohne schwere hypoglykämische Ereignisse erreichten. Erhoben wurden auch unerwünschte Ereignisse (UE) einschließlich Hypoglykämien und DKA. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden DEPICT-Studien nicht untersucht. In der DEPICT-2-Studie wurde die Angst vor Hypoglykämien anhand der Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II) Worry Subscale gemessen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung berücksichtigt das IQWiG nur die Ergebnisse nach 52 Wochen. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Patientenpopulationen</p> <table border="1" data-bbox="315 1126 1205 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1126 678 1222">Studie/Arme</th> <th data-bbox="678 1126 866 1222">Dapagliflozin 5 mg + Insulin (n)</th> <th data-bbox="866 1126 1055 1222">Dapagliflozin 10 mg + Insulin (n)</th> <th data-bbox="1055 1126 1205 1222">Placebo + Insulin (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1222 1205 1262"><b>DEPICT 1<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1262 678 1302">Gesamtpopulation</td> <td data-bbox="678 1262 866 1302">259 + 18</td> <td data-bbox="866 1262 1055 1302">259 + 37</td> <td data-bbox="1055 1262 1205 1302">260</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1302 678 1369">Für die Nutzenbewertung relevante Population<sup>b</sup></td> <td data-bbox="678 1302 866 1369">145 + 14</td> <td data-bbox="866 1302 1055 1369">–<sup>c</sup></td> <td data-bbox="1055 1302 1205 1369">154</td> </tr> </tbody> </table>	Studie/Arme	Dapagliflozin 5 mg + Insulin (n)	Dapagliflozin 10 mg + Insulin (n)	Placebo + Insulin (n)	<b>DEPICT 1<sup>a</sup></b>				Gesamtpopulation	259 + 18	259 + 37	260	Für die Nutzenbewertung relevante Population <sup>b</sup>	145 + 14	– <sup>c</sup>	154	
Studie/Arme	Dapagliflozin 5 mg + Insulin (n)	Dapagliflozin 10 mg + Insulin (n)	Placebo + Insulin (n)															
<b>DEPICT 1<sup>a</sup></b>																		
Gesamtpopulation	259 + 18	259 + 37	260															
Für die Nutzenbewertung relevante Population <sup>b</sup>	145 + 14	– <sup>c</sup>	154															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 22–23, 50–56; Dossier pU Modul 4A S. 101– 176, 176– 216	<table border="1"> <tr> <td colspan="4"><b>DEPICT 2</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>271</td> <td>270</td> <td>272</td> </tr> <tr> <td>Für die Nutzenbewertung relevante Population<sup>p</sup></td> <td>127</td> <td>–<sup>c</sup></td> <td>135</td> </tr> </table> <p>a: Aufgrund eines Randomisierungsfehlers wurde die Anzahl der randomisierten Patienten um 55 erhöht. Die ersten 55 Patienten wurden für die primäre Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.</p> <p>b: Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet darf Dapagliflozin nur bei Patienten mit einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> angewendet werden.</p> <p>c: In dem für die Fragestellung relevanten Anwendungsgebiet wurde nur Dapagliflozin 5 mg zugelassen, daher ist der Arm für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>n: Anzahl der eingeschlossenen Patienten</p>	<b>DEPICT 2</b>				Gesamtpopulation	271	270	272	Für die Nutzenbewertung relevante Population <sup>p</sup>	127	– <sup>c</sup>	135	
	<b>DEPICT 2</b>													
	Gesamtpopulation	271	270	272										
	Für die Nutzenbewertung relevante Population <sup>p</sup>	127	– <sup>c</sup>	135										
<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pU folgende Endpunkte heran:</p> <p><b>Mortalität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität, operationalisiert als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum, Auswertung als UE</li> </ul> <p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausmaß der Blutzuckerkontrolle: absolute Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts sowie Responderanalyse (Anteil der Patienten mit einer HbA<sub>1c</sub>-Reduktion <math>\geq 0,5</math> %)</li> <li>• gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien, operationalisiert als der Anteil der Patienten mit einer HbA<sub>1c</sub>-Reduktion <math>\geq 0,5</math> % ohne schwere Hypoglykämien</li> <li>• glykämische Variabilität, operationalisiert als Änderung bzw. Standardabweichung des mittleren Blutzuckers, mittlere Amplitude der Glukose-Exkursionen, Zeit mit Blutzuckerspiegel</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>im Zielbereich zwischen &gt; 70 mg/dl und ≤ 180 mg/dl, Zeit mit Blutzuckerspiegel im Bereich ≤ 70 mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien gemessen anhand des Items 2 (Hyperglykämie) und Items 3 (Hypoglykämie) des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)</li> <li>• Gewichtsveränderung: Veränderung des Körpergewichts und des BMI-Index</li> <li>• Insulindosisreduktion: relative Veränderung im Insulinverbrauch in Prozent</li> <li>• Therapiezufriedenheit: gemessen anhand des DTSQ-Summen-score</li> <li>• Gesundheitszustand: gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HFS-II Worry Subscale</li> </ul> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)</li> <li>• Abbruch wegen UE</li> <li>• Abbruch wegen SUE</li> <li>• Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien</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. 50–56</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von Hypoglykämien (SUE)</li> <li>• UE von speziellem Interesse: Lebererkrankungen; Genitalinfektionen, schwerwiegende Genitalinfektionen; Genitalinfektionen, die zum Abbruch der Therapie führen; schwerwiegende Harnwegsinfektionen; Harnwegsinfektionen, die zum Abbruch der Therapie führen; eindeutige DKA; DKA, die zum Abbruch der Therapie führen; Hypoglykämien; schwere Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation: symptomatische Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung <math>\leq 70</math> mg/dl, bei denen eine medizinische Behandlung erfolgt ist oder die mit Glucagon-Injektionen oder intravenöser Glukose behandelt wurden); symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation); Hypotonien/Dehydratation/Hypovolämien; Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen; Knochenbrüche; Hypersensibilität</li> <li>• Anzahl an Hypoglykämien</li> <li>• Anzahl an schweren Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)</li> <li>• Anzahl an bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (G-BA-Klassifikation)</li> <li>• UE nach Systemorganklasse (SOC) und PT (bevorzugter Begriff)</li> </ul> <p><b>Bewertung IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte nicht in die Nutzenbewertung ein und begründet dies wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien: die vom pU gewählte Operationalisierung der schweren Hypoglykämien wird als nicht geeignet angesehen</li> </ul>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glykämische Variabilität: der pU legt keine Daten für eine Surrogatvalidierung vor</li> <li>• Wahrnehmung von Hyperglykämien und Hypoglykämien anhand des DTSQ: die Häufigkeit (symptomatischer) Hypoglykämien ist durch andere Endpunkte direkt erfasst</li> <li>• Therapiezufriedenheit gemessen anhand des DTSQ: Patientenzufriedenheit ist kein bewertungsrelevanter Endpunkt gemäß AM-NutzenV</li> <li>• Gewichtsveränderung: nicht per se patientenrelevant; keine Daten zur Ableitung eines Surrogatcharakters</li> <li>• Insulindosisreduktion: kein patientenrelevanter Endpunkt</li> <li>• HFS-II Worry Subscale: Zuordnung zur Endpunktkategorie Morbidität, da der Endpunkt die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physische, psychische und soziale Funktion/Wohlbefinden) nicht umfassend abbildet</li> <li>• schwere Hypoglykämien: ungeeignete Operationalisierung</li> <li>• UE von speziellem Interesse: aus der Auswahl des pU berücksichtigt das IQWiG nur Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</li> </ul> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG bezüglich der Auswahl für die Nutzenbewertung herangezogener Endpunkte zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Ausschluss von Patienten mit wiederholten schweren Hypoglykämien sowie mit Symptomen eines schlecht eingestellten T1DM aus den DEPICT-Studien nicht nachvollziehbar, da gerade für diese Patientenpopulation eine Dapagliflozin-Behandlung aus therapeutischer Sicht eine Behandlungsoption darstellen könnte.</p> <p>Dass Patienten eine Mindestdosis von <math>\geq 0,3</math> IE/kg/Tag Insulin in den letzten drei Monaten vor Screening bekommen haben mussten, erscheint aus Sicht der AkdÄ zu niedrig und damit als Einschlusskriterium unplausibel. Zudem wird aufgrund des Einschlusskriteriums BMI <math>&gt; 27</math> kg/m<sup>2</sup> nur eine Subgruppe der T1-Diabetiker untersucht. Im Vergleich zum klinischen Alltag haben die eingeschlossenen Patienten damit einen deutlich höheren BMI (im Mittel 31 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Dass mit Beginn der randomisierten Studienphase die in der Lead-in-Phase ermittelte optimierte Insulindosis zunächst wieder um 20 % reduziert wurde, ist aus Sicht der AkdÄ problematisch für die Bewertung der Ergebnisse, weil die so gewählten Ausgangsbedingungen zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.</p> <p>Dapagliflozin wird damit als Add-on zu einer nicht optimierten Insulintherapie gegeben. Das IQWiG schreibt zwar, im Kontrollarm würde sich die Insulindosis im Verlauf wieder dem Ausgangswert (vor Reduktion um 20 %) angleichen – womit die Insulintherapie im Kontrollarm als optimiert zu bezeichnen sei –, die Dosis liegt aber im Kontrollarm über die gesamten 52 Wochen unter der in der Lead-in-Phase als optimal ermittelten (vergl. Abb. 2, IQWiG-Dossierbewertung Seite 17).</p> <p>Damit ist der Vergleich zur Baseline zur Ermittlung der Wirksamkeitsdifferenz aufgrund der Dosisreduktion des Insulins nicht fair und valide. Fair wäre aus Sicht der AkdÄ ein Vergleich nach einer weiteren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Run-in-Phase mit Dosisadjustierung unter Gabe von Placebo bzw. Dapagliflozin gewesen. Insgesamt kann dieses Vorgehen zu einer Verzerrung zuungunsten von Placebo bezüglich des Endpunkts Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts führen, was die Ergebnisse der Studien grundsätzlich infrage stellt. Das hier gewählte Vorgehen entspricht nicht dem in der klinischen Praxis üblichen Umgang mit T1-Diabetikern, sodass unklar ist, ob die hier gezeigte Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts in der Versorgungsrealität reproduzierbar ist. Ein Studiendesign, das näher am klinischen Alltag orientiert ist, wäre aus Sicht der AkdÄ durchaus möglich gewesen.</p> <p>Die Dauer der Studien erfüllt mit 52 Wochen die Mindestanforderung, ist aber für den Nachweis eines Effekts auf harte klinische Endpunkte der Mortalität oder Morbidität zu kurz.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist zudem nicht nachvollziehbar, warum der pU auch die Ergebnisse nach 24 Wochen berichtet. Darüber hinaus wurden in der DEPICT-1-Studie die Studienärzte und der Sponsor nach der 24-Wochen-Behandlungsphase entblindet. Das schränkt die Aussagekraft der Studie weiter ein.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 29–32; Dossier pU Modul 4A S. 101– 176</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b> In den DEPICT-Studien traten keine Todesfälle auf.</p> <p><b>Morbidität</b> In Tabelle 3 und Tabelle 4 sind die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten dargestellt, zu denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorliegen. Zahlreiche weitere Endpunkte, die vom pU dargestellt werden, wurden vom IQWiG</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
	<p>aus den o. g. Gründen nicht berücksichtigt. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Studie</th> <th colspan="2">Dapagliflozin + Insulin (n)</th> <th colspan="2">Placebo + Insulin (n)</th> <th>Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>HbA<sub>1c</sub>-Reduktion ≥ 0,5 %</b></td> </tr> <tr> <td>DEPICT 1</td> <td>145</td> <td>65 (44,8)</td> <td>153</td> <td>38 (24,8)</td> <td>1,80 (1,30; 2,51) &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>DEPICT 2</td> <td>126</td> <td>48 (38,1)</td> <td>133</td> <td>24 (18,0)</td> <td>2,11 (1,38; 3,23) &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td colspan="4"></td> <td>1,92 (1,48; 2,50) &lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: eigene Berechnung des IQWiG RR: relatives Risiko; n: Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; CI: Konfidenzintervall</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Studie</th> <th colspan="2">Dapagliflozin + Insulin</th> <th colspan="2">Placebo + Insulin</th> <th>Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin</th> </tr> <tr> <th>N Baseline-Wert MW (SD)</th> <th>Änderung Studien-ende MW (SE)</th> <th>N Baseline-Wert MW (SD)</th> <th>Änderung Studien-ende MW (SE)</th> <th>MD (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts</b></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin (n)		Placebo + Insulin (n)		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin	N	n (%)	N	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	<b>HbA<sub>1c</sub>-Reduktion ≥ 0,5 %</b>						DEPICT 1	145	65 (44,8)	153	38 (24,8)	1,80 (1,30; 2,51) < 0,001	DEPICT 2	126	48 (38,1)	133	24 (18,0)	2,11 (1,38; 3,23) < 0,001	<b>Gesamt</b>					1,92 (1,48; 2,50) < 0,001	Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin	N Baseline-Wert MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE)	N Baseline-Wert MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert	<b>Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts</b>						
Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin (n)		Placebo + Insulin (n)		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin																																																	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																																																	
<b>HbA<sub>1c</sub>-Reduktion ≥ 0,5 %</b>																																																						
DEPICT 1	145	65 (44,8)	153	38 (24,8)	1,80 (1,30; 2,51) < 0,001																																																	
DEPICT 2	126	48 (38,1)	133	24 (18,0)	2,11 (1,38; 3,23) < 0,001																																																	
<b>Gesamt</b>					1,92 (1,48; 2,50) < 0,001																																																	
Endpunkt Studie	Dapagliflozin + Insulin		Placebo + Insulin		Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin																																																	
	N Baseline-Wert MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE)	N Baseline-Wert MW (SD)	Änderung Studien-ende MW (SE)	MD (95 % CI) p-Wert																																																	
<b>Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts</b>																																																						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	DEPICT 1	144 8,50 (0,67)	-0,34 (0,08)	153 8,42 (0,59)	0,08 (0,09)	-0,42 (-0,63; -0,22) n. a.
	DEPICT 2	126 8,35 (0,58)	-0,13 (0,07)	133 8,37 (0,63)	0,11 (0,07)	-0,24 (-0,42; -0,06) n. a.
	<b>Gesamt</b>					-0,33 (-0,47; -0,19) < 0,001
	<b>Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS</b>					
	DEPICT 1	143 76,50 (16,11)	3,84 (1,22)	144 76,42 (16,45)	1,25 (1,30)	2,59 (-0,33; 5,51)
	DEPICT 2	118 65,21 (30,13)	10,76 (2,50)	116 69,89 (24,88)	4,11 (2,55)	6,64 (0,70; 12,59)
	<b>Gesamt</b>					4,87 (1,70; 8,04) 0,003 Hedges' g 0,24 (0,06; 0,42)
	<b>HFS-II Worry Subscale</b>					
	DEPICT 1	nicht erhoben				
	DEPICT 2	118 16,72 (11,89)	-0,24 (1,07)	115 16,52 (12,67)	-0,03 (1,11)	-0,21 (-2,72; 2,30) 0,87
	<b>Körpergewicht</b>					
	DEPICT 1	145 90,90 (17,36)	-3,05 (0,38)	94,05 (16,19)	0,02 (0,39)	-3,06 (-4,10; -2,02) < 0,001

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-	DEPICT 2	127 91,59 (14,13)	-3,83 (0,44)	91,57 (16,83)	0,92 (0,46)	-4,71 (-5,89; -3,51) < 0,001
	<b>Gesamt</b>					-3,89 (-4,67; -3,11) < 0,001
	<p>N: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.            CI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Es wurden keine Daten vorgelegt.						
<b>Subgruppenanalysen</b>						
<p>Das IQWiG stuft folgende Subgruppenmerkmale als für die Nutzenbewertung relevant ein: Alter (&lt; 35 Jahre/≥ 35 Jahre sowie &lt; 50 Jahre/≥ 50 Jahre); Geschlecht (männlich/weiblich); Region (Nordamerika/Lateinamerika/Europa/Asien) und HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (&lt; 9,0 %/≥ 9,0 %). Der pU untersucht zudem auch noch die Merkmale: HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (&lt; 8,0 % vs. ≥ 8,0 % bis &lt; 9,0 % vs. ≥ 9,0 %); HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert (≥ 7,5 % bis &lt; 9,0 % vs. ≥ 9,0 % bis ≤ 10,5 %); Methode der Insulinverabreichung (Multiple Daily Injections vs. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) und Gebrauch von CGM (ja vs. nein).</p>						
<p>Eine Effektmodifikation zeigte sich für Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dl) durch das Merkmal Alter (&lt; 35 Jahre/≥ 35 Jahre sowie für folgende Endpunkte durch das Merkmal Gebrauch von CGM: Veränderung des</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 35–36, 57; Dossier pU Modul 4A S. 71–74, 217–246	<p>mittleren Blutzuckers (in mg/dl); Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (in mg/dl); Veränderung des MAGE (in mg/dl); Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker im Bereich zwischen &gt; 70 mg/dl und ≤ 180 mg/dl liegt. Das IQWiG schließt diese Punkte nicht ein. Der pU stuft die Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant ein.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen nicht vorliegen. Das IQWiG akzeptiert die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen.</p> <p>Grundsätzlich erscheint dieses Vorgehen aus Sicht der AkdÄ akzeptabel. Dass die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes für T1DM-Patienten relevant ist, ist evident. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass für die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes beim T1DM eine formal und methodisch korrekte Validierung bisher nicht vorliegt, v. a. nicht in quantitativer Form. Es ist unklar, welche HbA<sub>1c</sub>-Reduktion über welche Zeit und bei welchem Ausgangswert erreicht wird bzw. über welche Zeit zu welcher Reduktion mikrovaskulärer Spätschäden führt. Daher ist nicht valide vorherzusehen, in welchem Ausmaß die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes Folgekomplikationen verhindert und wenn ja, bei welchen Patienten genau.</p> <p>Allgemein – und bei den Zulassungsbehörden – werden Reduktionen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes ab 0,3 % als relevant angesehen, jedoch ohne kon-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>krete Vorgabe, über welche Zeit eine solche Reduktion erreicht werden muss. Der Unterschied im HbA<sub>1c</sub>-Wert als Surrogat ist in einem Bereich, in dem eine klinische Relevanz nicht sicher anzunehmen ist.</p> <p>Das IQWiG ordnet die Ergebnisse für den Endpunkt HbA<sub>1c</sub>-Wert als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt mikrovaskuläre Folgekomplikationen der Kategorie schwere/schwerwiegende Komplikationen zu und argumentiert, dass mikrovaskuläre Folgekomplikationen (z. B. Erblindung, Amputationen, Dialysepflicht) überwiegend schwer/schwerwiegend sind.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass mikrovaskuläre Folgekomplikationen grundsätzlich schwer/schwerwiegend sein können, aber keineswegs alle Patienten von schweren/schwerwiegenden Folgekomplikationen betroffen sind. Die allergrößte Anzahl von mikrovaskulären Komplikationen im klinischen Alltag ist nicht schwer/nicht schwerwiegend (asymptomatische Punktblutungen, asymptomatische Mikroalbuminurie, Polyneuropathie ohne Fußkomplikationen): Nicht jede Punktblutung im Auge führt zu einer Erblindung, nicht jeder diabetische Fuß bedingt eine Amputation.</p> <p>Zudem ist die Aussagekraft durch die kleine Patientenzahl (n = 286 für Dapagliflozin) in der bewerteten zulassungskonformen Population deutlich eingeschränkt.</p> <p>Bei dem beträchtlichen Anteil von Patienten mit einer HbA<sub>1c</sub>-Reduktion &gt; 0,5 % (44,8 % der Patienten in der DEPICT-1- und 38,1 % der Patienten in der DEPICT-2-Studie) ist es aus Sicht der AkdÄ relevant, ob dies besonders in hohen HbA<sub>1c</sub>-Bereichen der Fall war. Eine solche Konstellation würde die klinische Relevanz dieses Ergebnisses</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>einschränken, denn ob der HbA<sub>1c</sub>-Wert 9,0 oder 9,5 % beträgt, ist für die Prognose der Patienten vermutlich irrelevant.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der erzielten Gewichtsreduktion war statistisch signifikant. Aus Sicht der AkdÄ ist aber zweifelhaft, dass eine Gewichtsreduktion von im Durchschnitt 4 kg nach 52 Wochen bei Menschen, die zu fast 50 % einen BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> zu Studienbeginn hatten, klinisch und praktisch eine Rolle spielt. Dazu kommt, dass die Gewichtsreduktion möglicherweise durch die diuretische Wirkung von Dapagliflozin „unterstützt“ wurde, was aber die Reduktion des Körperfettanteils nicht beeinflussen würde.</p> <p>Die durchgeführten Subgruppenanalysen sind aus Sicht der AkdÄ relevant. Statistisch signifikante Unterschiede wurden nur für das Merkmal Region gefunden. Diese erscheinen aber eher zufällig und sind aufgrund der Größe der Subpopulationen nicht interpretierbar.</p>													
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 27–28, 32–35; Dossier pU Modul 4A S. 176– 216</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten, zu denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bestehen, sind in Tabelle 5 dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="315 1161 1205 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1161 488 1294"><i>Endpunkt Studie</i></th> <th data-bbox="488 1161 725 1294"><b>Dapagliflozin + Insulin</b> N = 159 (DEPICT 1) N = 127 (DEPICT 2)</th> <th data-bbox="725 1161 960 1294"><b>Placebo + Insulin</b> N = 154 (DEPICT 1) N = 135 (DEPICT 2)</th> <th data-bbox="960 1161 1205 1294"><b>Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin</b></th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="488 1294 725 1362">n (%)</th> <th data-bbox="725 1294 960 1362">n (%)</th> <th data-bbox="960 1294 1205 1362">RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1362 1205 1398"><b><i>symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</i></b></td> </tr> </tbody> </table>	<i>Endpunkt Studie</i>	<b>Dapagliflozin + Insulin</b> N = 159 (DEPICT 1) N = 127 (DEPICT 2)	<b>Placebo + Insulin</b> N = 154 (DEPICT 1) N = 135 (DEPICT 2)	<b>Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin</b>		n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	<b><i>symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</i></b>				
<i>Endpunkt Studie</i>	<b>Dapagliflozin + Insulin</b> N = 159 (DEPICT 1) N = 127 (DEPICT 2)	<b>Placebo + Insulin</b> N = 154 (DEPICT 1) N = 135 (DEPICT 2)	<b>Dapagliflozin + Insulin vs. Placebo + Insulin</b>											
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert											
<b><i>symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</i></b>														

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. 79	DEPICT 1	128 (80,5)	114 (74,0)	1,09 (0,96; 1,23) 0,174		
	DEPICT 2	112 (88,2)	110 (81,5)	1,08 (0,98; 1,20) 0,131		
	<b>Gesamt<sup>a</sup></b>					1,09 (0,98; 1,20) 0,045
	<b>Genitalinfektionen<sup>b</sup></b>					
	DEPICT 1	28 (17,6)	6 (3,9)	4,52 (1,93; 10,61) < 0,001		
	DEPICT 2	15 (11,8)	6 (4,4)	2,66 (1,06; 6,64) 0,036		
	<b>Gesamt<sup>a</sup></b>					3,61 (1,94; 6,72) < 0,001
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)</b>					
	DEPICT 1	28 (17,6)	16 (10,4)	1,69 (0,96; 3,01) 0,071		
	DEPICT 2	38 (29,9)	21 (15,6)	1,92 (1,20; 3,09) 0,007		
	<b>Gesamt<sup>a</sup></b>					1,82 (1,26; 2,63) 0,001
	<p>a: eigene Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel/Haenszel);                      b: erhoben über präspezifizierte PT-Liste des pharmazeutischen Unternehmers                      RR: relatives Risiko; n: Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N:                      Anzahl ausgewerteter Patienten; CI: Konfidenzintervall</p>					
	<p>Bezüglich des Abbruchs wegen UE weist das IQWiG auf diskrepante Angaben im Dossier des pU hin. Die Angaben zur Anzahl der Ereignisse für diesen Endpunkt widersprechen sich innerhalb des Dossiers des pU. Zum Endpunkt symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 54 mg/dl) legt der pU keine Daten vor.</p>					

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. 55</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 35–36, 57; Dossier pU Modul 4A S. 71–74, 246–255</p>	<p>Zum Endpunkt schwere Hypoglykämien liegen aus Sicht des IQWiG keine verwertbaren Daten vor, da die vom pU vorgelegte Operationalisierung nicht geeignet ist, um schwere Hypoglykämien adäquat abzubilden, da sie zwingend mit einer Blutzuckermessung einhergeht. Im Falle schwerer hypoglykämischer Ereignisse (z. B. Koma) ist die Messung der Blutzuckerspiegel jedoch häufig nicht möglich und wird generell auch nicht gefordert.</p> <p>Bei den Endpunkten schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE), DKA und Harnwegsinfektionen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Hinsichtlich der UE zeigt sich eine Effektmodifikation lediglich für die Gesamtrate SUE durch die Region und die Methode der Insulinverabreichung. Für Patienten aus Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin und Insulin im Vergleich mit Placebo und Insulin, wohingegen in den übrigen Regionen (Lateinamerika, Europa sowie Asien/Pazifik) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.</p> <p>Das IQWiG und der pU betrachten diese Effektmodifikation nicht weiter, da sich zwischen den Studien kein einheitliches und klar interpretierbares Bild zeigt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ fehlen wichtige Daten zur Einschätzung eines möglichen Schadens, da zum wichtigen Endpunkt symptomatische,</p>	

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. 38–39; Dossier pU Modul 4A S. 286</p>	<p>bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose <math>\leq</math> 54 mg/dl) keine Daten vorliegen.</p> <p>Bezüglich des Endpunkts Hypoglykämien <math>\leq</math> 70 mg/dl besteht ein Nachteil für Dapagliflozin. Das IQWiG sieht aber einen beträchtlichen Schaden bezüglich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin nur für die Endpunkte Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) als belegt an. Beim Endpunkt Hypoglykämien <math>\leq</math> 70 mg/dl wird die Entscheidung damit begründet, dass das Ausmaß des Effekts bei diesem nicht schwerwiegenden/nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig ist.</p> <p>Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der allerdings den Schaden bezüglich des Sicherheitsprofils von Dapagliflozin für die Endpunkte Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) als geringfügig einstuft.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist das Risiko für DKA als patientenrelevantes Schadensrisiko einzustufen. Der pU berichtet nur definitive DKA, sowie DKA, die zum Abbruch der Therapie führten. DKA wurden von einem Adjudizierungscommittee als eindeutig klassifiziert, wenn die im DKA Adjudication Committee Charter genannten Diagnosekriterien erfüllt waren (7). Leitkriterien waren die Azidose (venöses pH <math>&lt;</math> 7,3 und Bicarbonat <math>\leq</math> 18 mEq/l) sowie mindestens eines der folgenden Symptome: Hyperventilation, Dehydratation und Verwirrtheit/Bewusstseinsstrübung.</p> <p>Definitive DKA sowie DKA, die zum Abbruch der Therapie führten, traten unter Dapagliflozin nur numerisch, aber nicht signifikant häufiger auf. In den Originalpublikationen wird unter 5 mg/d Dapagliflozin vs. Placebo (für alle Patienten, d. h. nicht beschränkt auf BMI <math>\geq</math> 27 kg/m<sup>2</sup>)</p>	

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. 28; Dossier pU Modul 4A S. 188– 189	<p>über mindestens ein Keton bezogenes SUE bei 4,7 % vs. 1,2 % der Patienten in der DEPICT-1-Studie bzw. bei 3,3 % vs. 0 % der Patienten in der DEPICT-2-Studie berichtet (4;5). Für adjudizierte definitive DKA finden sich dort die Angaben, die in der Tabelle 6 dargestellt sind:</p> <p>Tabelle 6: Häufigkeit der definitiven DKA in den Zulassungsstudien DEPICT 1 und DEPICT 2</p> <table border="1" data-bbox="315 652 1202 987"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Dapagliflozin 5 mg/d + Insulin N = 277 n (%)</th> <th>Placebo + Insulin N = 260 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DEPICT 1</td> <td>11 (4,0)</td> <td>5 (1,9)</td> </tr> <tr> <td>DEPICT 2</td> <td>7 (2,6)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Inzidenz der DKA pro 100 Patientenjahre</b></td> </tr> <tr> <td>DEPICT 1</td> <td>4,76</td> <td>2,15</td> </tr> <tr> <td>DEPICT 2</td> <td>5,83</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">N: Anzahl der Patienten im Arm; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Laut EPAR beträgt die Inzidenz der DKA bei gepoolter Auswertung beider Studien nach 52 Wochen 4,0 % unter Dapagliflozin 5 mg/d vs. 1,1 % unter Placebo. Ein Grund dafür, das Anwendungsgebiet für Dapagliflozin bei T1DM auf Patienten mit einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> zu beschränken, waren Daten, die auf ein hohes Risiko für DKA vor allem bei niedrigem BMI hinwiesen (hierbei niedrige Insulinresistenz und erhöhtes Ketoazidoserisiko) (8). Vor allem die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation aus der DEPICT-2-Studie zu DKA lassen daran zweifeln, dass durch Beschränkung auf höhere BMI das DKA-Risiko entscheidend gesenkt werden kann.</p>	Studie	Dapagliflozin 5 mg/d + Insulin N = 277 n (%)	Placebo + Insulin N = 260 n (%)	DEPICT 1	11 (4,0)	5 (1,9)	DEPICT 2	7 (2,6)	0 (0)	<b>Inzidenz der DKA pro 100 Patientenjahre</b>			DEPICT 1	4,76	2,15	DEPICT 2	5,83	0	N: Anzahl der Patienten im Arm; n: Anzahl Patienten mit Ereignis			
Studie	Dapagliflozin 5 mg/d + Insulin N = 277 n (%)	Placebo + Insulin N = 260 n (%)																					
DEPICT 1	11 (4,0)	5 (1,9)																					
DEPICT 2	7 (2,6)	0 (0)																					
<b>Inzidenz der DKA pro 100 Patientenjahre</b>																							
DEPICT 1	4,76	2,15																					
DEPICT 2	5,83	0																					
N: Anzahl der Patienten im Arm; n: Anzahl Patienten mit Ereignis																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patienten in den DEPICT-Studien erhielten eine Schulung bezüglich der Erkennung von Symptomen einer DKA und erhielten Geräte und Teststreifen zur Messung der Blutketonkörper. Nähere Angaben dazu – insbesondere zur Häufigkeit der Messung der Blutketonkörper zur Aufdeckung von DKA – wären aus Sicht der AkdÄ interessant, da anzunehmen ist, dass die Studienpopulation bezüglich des Risikos für DKA möglicherweise besser kontrolliert war, als es in der Versorgung in Deutschland der Fall ist. Im klinischen Alltag führen Patienten mit einer besonderen Ketoazidosegefahr (hoher HbA<sub>1c</sub>-Wert, niedrige Motivation) nicht ausreichend häufig diese Messung durch.</p> <p>Als verpflichtender Teil der Zulassung von Dapagliflozin 5 mg bei T1DM wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme Schulungsmaterial für Patienten (Broschüre und Patientenkarte) beauftragt, um das Risiko einer DKA zu reduzieren (9). Laut Fachinformation sollte Dapagliflozin nur Patienten verordnet werden, die Zugang zu Ketonkörpertests haben und die sofort einen Arzt aufsuchen können, falls Blut- oder Urinketonkörper erhöht sind. Zudem sollte sichergestellt sein, dass der Patient die Fähigkeit besitzt, Ketonkörperspiegel zu überwachen (1). Ob dies in der Praxis von den Patienten umgesetzt wird, ist fraglich.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wird die Problematik der DKA im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG unterschätzt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 37–41; Dossier pU Modul 4A</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin durch das IQWiG und den pU ist in Tabelle 7 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
S. 270– 287	<p>Tabelle 7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="315 448 1205 804"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 448 734 520">Indikation</th> <th data-bbox="734 448 1205 520">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 520 734 692">Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T1DM und einem BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>, bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert</td> <td data-bbox="734 520 1205 692">                     pharmazeutischer Unternehmer:                      Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen                       IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt                 </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 692 1205 804">a: Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA: Humaninsulin oder Insulinanaloge (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)                      BMI: Body-Mass-Index; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus</p> <p data-bbox="315 823 1205 1091">Unter Dapagliflozin 5 mg ist in den DEPICT-Studien eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von im Mittel 0,27 % in der DEPICT-1-Studie (nach 52 Wochen, Unterschied zu Placebo –0,33 %) sowie von im Mittel 0,34 % in der DEPICT-2-Studie (nach 24 Wochen, Unterschied zu Placebo –0,37 %) erreicht worden. Dabei wurde bei 43,0 % in der DEPICT-1-Studie (vs. 25,3 % unter Placebo) und 39,5 % in der DEPICT-2-Studie (vs. 20,1 % unter Placebo) eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um <math>\geq 0,5</math> % erzielt (4;5).</p> <p data-bbox="315 1110 1205 1377">In der zulassungskonformen Population (gepoolte Analyse beider DEPICT-Studien) wurde eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von im Mittel 0,33 % erreicht, zu Woche 52 zeigte sich bei 41,7 % der Patienten im Dapagliflozin-Arm (vs. 21,7 % unter Placebo) eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion <math>\geq 0,5</math> % ohne schwere Hypoglykämien. Aus Sicht der AkdÄ ist zumindest die Annahme berechtigt, dass mit einem solchen Effekt auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert langfristig die Inzidenz mikrovaskulärer Spätschäden günstig beeinflusst werden kann.</p>	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T1DM und einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	pharmazeutischer Unternehmer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen  IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	
Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens <sup>a</sup>					
Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem T1DM und einem BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , bei denen Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	pharmazeutischer Unternehmer: Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen  IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene stuft das IQWiG den Effekt dieser Endpunkte als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Angesichts der unklaren quantitativen Korrelation von HbA<sub>1c</sub>-Reduktion und Reduktion mikrovaskulärer Folgekomplikationen ist diese Einstufung aus Sicht der AkdÄ angemessen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion über die Zeit offenbar abnahm und die Insulintherapie im Kontrollarm nicht verlässlich optimiert war (20 % Dosisreduktion vor Beginn).</p> <p>Auf der Schadenseite werden vom IQWiG Genitalinfektionen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) als Endpunkte angeführt, die einen größeren Schaden begründen. Die AkdÄ stimmt grundsätzlich der Klassifizierung dieser Endpunkte als nicht schwerwiegend/nicht schwer zu, weist aber auf die Gefahr der seltenen Nebenwirkung nekrotisierende Fasziiitis (Fournier Gangrän) hin, die sich unter der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren entwickeln kann (10).</p> <p>DKA waren zwar unter Dapagliflozin in den hier relevanten Teilpopulationen der DEPICT-Studien nicht signifikant vermehrt. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass eine abschließende Bewertung u. a. wegen der aufgeführten Datenmängel nicht möglich ist. Das Risiko für DKA scheint aber vor allem hinsichtlich einer Übertragung der Erkenntnisse für die breite Versorgung unterschätzt: Es wurden nur Patienten mit hohem BMI untersucht; Patienten mit häufigen Hypoglykämien sowie T1DM-Patienten mit Symptomen einer schlechten Symptomenkontrolle wurden ausgeschlossen. Hier darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass die Mortalität der DKA je nach Literatur zwischen &lt; 1 % und 5 % beträgt (11).</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die fehlenden Daten zu den symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (Plasmaglukose $\leq$ 54 mg/dl) erschweren auch die Beurteilung des Schadens.	
	<b><u>Fazit</u></b> Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Dapagliflozin zur Behandlung von T1DM in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI $\geq$ 27 kg/m <sup>2</sup> , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, nicht belegt.	

## Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Forxiga® 5 mg Filmtabletten". Stand: März 2019.
2. Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 1. Der Arzneimittelbrief (AMB) 2017; 51: 91-92.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 70: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 - Auftrag A05-01 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf) (letzter Zugriff: 12. August 2019). Köln, Stand: 19. April 2010.
4. Mathieu C, Dandona P, Gillard P et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 1938-1946.
5. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study *Diabetes Care* 2018; 41: 2552-2559.
6. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 864-876.
7. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study (supplementary data). *Diabetes Care* 2018; 41: 2552-2559.
8. European Medicines Agency (EMA): Forxiga® - Dapagliflozin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1344-epar-assessment-report-variation\\_ar.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1344-epar-assessment-report-variation_ar.pdf) (letzter Zugriff: 12. August 2019). London, 31. Januar 2019.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Patientenbroschüre - Wichtige Sicherheitsinformationen zum Risiko einer Diabetischen Ketazidose /DKA) unter Forxiga 5 mg (Dapagliflozin) zur Anwendung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/dapagliflozin-forxiga-patienten.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/dapagliflozin-forxiga-patienten.pdf?__blob=publicationFile&v=3) (letzter Zugriff: 12. August 2019) Stand: Mai 2019.
10. AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH et al.: Rote-Hand-Brief: Risiko einer Fournier Gangrän (Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums) bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren ("Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitors"). Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2019.
11. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019; 365: l1114.