

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dapagliflozin (erneute Nutzenbewertung §14)**

Berlin, den 22. Oktober 2019

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dapagliflozin (erneute Nutzenbewertung § 14) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 820,

Auftrag: A19-53, Version: 1.0, Stand: 27.09.2019

G-BA Vorgangsnummer 2019-07-01-D-461

## Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....	4
Einleitung .....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte .....	4
Fragestellung der Dossierbewertung .....	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	6
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Fragestellung des pU .....	6
Studie DECLARE-TIMI 58 .....	7
Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	7
Design .....	7
Endpunkte .....	7
Zusammenfassende Bewertung .....	8
Fazit .....	8
Literaturverzeichnis .....	9

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

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 (3).

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.

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).

In den bisherigen Beschlüssen 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;7).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat im Januar 2019 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aufgrund der Studie DECLARE-TIMI 58, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko untersuchte, für das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin beantragt (8). Die jetzige Neubewertung bezieht sich somit gemäß Antrag des pU und Beschluss des G-BA (8) auf das gesamte Anwendungsgebiet von Dapagliflozin.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen, bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der ZVT zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus fünf Fragestellungen, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Diabetes mellitus Typ 2

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	ZVT <sup>b</sup>
1	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</li> </ul>
2	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>
3	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin und Metformin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>• Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>• Metformin + Liraglutid<sup>c</sup> oder Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist</li> </ul>
4	Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin + Metformin oder</li> <li>• Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>• Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</li> </ul>
5	Kombination mit Insulin, ohne oder mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin <sup>c</sup> oder Liraglutid <sup>c</sup> )

a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	ZVT <sup>b</sup>
c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils 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 die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin (9) bzw. Liraglutid (10).		

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU folgt nicht der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in die verschiedenen Patientengruppen sowie zur ZVT. Zudem bearbeitet er im Widerspruch zu seinem Antrag auf Neubewertung und zum Beschluss des G-BA das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 nicht vollumfassend, sondern beschränkt seine Ausführungen auf Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU bearbeitete keine der in Tabelle 1 dargestellten Fragestellungen in seinem Dossier und legte somit keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur ZVT vor. Daher ergibt sich für das IQWiG für keine der Fragestellungen des G-BA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur jeweiligen ZVT. Das IQWiG sieht damit einen Zusatznutzen für Dapagliflozin als nicht belegt an.

Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG in seiner Bewertung an und sieht ebenfalls für Dapagliflozin für keine der Fragestellungen einen Zusatznutzen als belegt an.

## Fragestellung des pU

Anstelle der oben dargestellten Fragestellungen des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die folgende Fragestellung:

- Dapagliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie.

Standardtherapie definiert der pU als eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten entsprechend relevanter Leitlinien. Für diese Fragestellung legt der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 vor (11).

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Dapagliflozin und damit als Teilgruppe in allen oben genannten fünf Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist gemäß Festlegung des G-BA auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen ZVT nachzuweisen. Derartige Auswertungen werden vom pU nicht vorgelegt. Die Studie DECLARE-TIMI 58 ist aufgrund ihrer Durchführung allerdings hierfür auch nicht geeignet.

Davon unabhängig ist die Studie DECLARE-TIMI 58 auch für den vom pU beabsichtigten Vergleich mit einer Standardtherapie nicht geeignet. Eine Standardtherapie war in der

Studie definiert als eine patientenindividuelle Behandlung im Ermessen des Prüfarztes gemäß lokaler Praxis und lokalen Leitlinien, wobei im Studienprotokoll zusätzlich Zielwertvorgaben definiert wurden. Sowohl für die Blutzuckersenkung als auch für die Blutdruckbehandlung deuten die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 darauf hin, dass die im Studienprotokoll beschriebenen Vorgaben nicht ausreichend umgesetzt wurden. Es deutet sich zudem an, dass die wirkstoffspezifischen Effekte von Dapagliflozin entgegen den Vorgaben im Studienprotokoll nicht durch eine intensivere Behandlung in der Vergleichsgruppe kompensiert wurden. Bezogen auf die blutzuckersenkende Therapie wurden überdies Wirkstoffe, die der G-BA für die Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als Teil der ZVT definiert hat (Empagliflozin, Liraglutid), kaum eingesetzt. Insgesamt kann daher für beide Aspekte (blutzuckersenkende Therapie, kardiovaskuläre Begleitbehandlung) nicht davon ausgegangen werden, dass die in der Vergleichsgruppe eingesetzte Therapie einer sachgerechten Standardtherapie entspricht.

Die AkdÄ schließt sich dieser Bewertung des IQWiG an.

### Studie DECLARE-TIMI 58

Nachfolgend die Bewertung einzelner ausgewählter Aspekte.

#### Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Aufgrund der Einschlusskriterien lassen sich mit dieser Studie nur Aussagen für eine sehr kleine Untergruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes generieren (kardiovaskulär erkrankt oder Männer  $\geq 55$  Jahre und Frauen  $\geq 60$  Jahre alt mit mehreren Risikofaktoren und mit normaler Nierenfunktion). Da nur Patienten mit einer eGFR  $> 60$  ml/min eingeschlossen wurden, können die Ergebnisse auch nicht auf Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion übertragen werden.

#### Design

Die AkdÄ sieht wie das IQWiG eine unzureichende Umsetzung der Standard-of-Care (SoC)-Behandlung in beiden Behandlungsarmen. Die blutzuckersenkenden Therapien im Bezug zu den HbA1c-Verläufen (s. u.) sind nicht ausreichend und wurden in beiden Armen unterschiedlich eskaliert, da die ADA- und EADS-Leitlinien (12) eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf in der Regel  $< 7$  % empfehlen.

Auch die kardiovaskuläre Begleittherapie wurde im Studienverlauf nicht ausreichend optimiert (z. B. Blutdruckwerte über den empfohlenen Zielwerten von 140 mmHg systolisch (s. Abb. 4 IQWiG Dossierbewertung, S. 54).

#### Endpunkte

Bis auf die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigt Dapagliflozin keine Senkung patientenrelevanter Endpunkte (s. Tab. 17 IQWiG Dossierbewertung, S. 58–59). Dapagliflozin wird zudem schlechter vertragen als Placebo. Die Rate der Studienabbrucher liegt im Dapagliflozin-Arm höher als im Placebo-Arm (s. Tab. 18 IQWiG Dossierbewertung, S. 61).

## Zusammenfassende Bewertung

In der Studie DECLARE-TIMI 58 liegt für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Zusatznutzen für Dapagliflozin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie vor. Die verringerte Rate an stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz ist mit großer Wahrscheinlichkeit aufgrund des diuretischen Effekts von Dapagliflozin zu erklären.

Man könnte DECLARE-TIMI 58 als eine Studie betrachten, die die Effekte einer zusätzlichen Gabe von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester Gefäßerkrankung oder Risikofaktoren dafür zu einer – nicht optimierten, aber vielleicht der Versorgungsrealität entsprechenden – Standardtherapie untersucht, quasi den Effekt von Dapagliflozin als Wirkstoff zur kardiovaskulären Prävention.

Dann würden auf Seiten der relevanten positiven Effekte innerhalb von 4,2 Jahren 0,8 % weniger Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (NNT/Jahr = 525) sowie 0,15 % weniger Niereninsuffizienz im Endstadium (NNT/Jahr = 2800) stehen und auf Seiten der negativen relevanten Effekte 0,9 % mehr Abbrüche wegen Genitalinfektion (NNH/Jahr = 457) und 0,2 % mehr definitive diabetische Ketoazidosen (NNH/Jahr = 2100).

Unter dieser Betrachtung sieht die AkdÄ für Dapagliflozin keinen Zusatznutzen, da es sich bei den Effekten um sekundäre Endpunkte handelt, eine Korrektur für multiples Testen fehlt, Hinweise für eine unzureichende Behandlung der Hypertonie vorliegen und die Effekte insgesamt minimal sind.

## Fazit

Die AkdÄ sieht für Dapagliflozin für keine der fünf Fragestellungen des G-BA im Vergleich zur jeweiligen ZVT einen Zusatznutzen.



## 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: Juli 2019.
5. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Xigduo® 850 mg, 1000 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2019.
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/content-loader?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/content-loader?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. 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. *BAAnz AT 13.07.2018 B2*, Berlin, 13. Juli 2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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, Dapagliflozin/Metformin: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3781/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin-Metformin\\_D-045\\_D-097.pdf?](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3781/2019-03-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin-Metformin_D-045_D-097.pdf?) (letzter Zugriff: 10. Oktober 2019). Berlin, 7. März 2019.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
10. 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.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461-2498.