

## **Stellungnahme der DDG zu den IQWiG Berichten zu den erneuten Nutzenbewertungen von Dapagliflozin A17-65 und A17-66 gemäß § 35a SGB V bei neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen**

Das IQWiG kommt in seinen erneuten Nutzenbewertungen des SGLT-2 Inhibitors Dapagliflozin und der Fixdosiskombination Metformin/Dapagliflozin zu dem Ergebnis, dass es für diese Substanz bzw. Fixdosiskombination in der Indikation für das Teilanwendungsgebiet Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin keinen Beleg für einen Zusatznutzen bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt (1, 2).

Die Monotherapie mit Dapagliflozin sowie die Kombination von Dapagliflozin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin war nicht Gegenstand der Bewertung (siehe Bewertungen A12-18, A13-18), ebenso wenig wie die Fixdosisombination von Dapagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (siehe Bewertung A14-07) (3-5).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) bezieht zu o.g. Nutzenbewertung im Folgenden Stellung:

Die erneute Nutzenbewertung war vom Hersteller wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vor allem auf dem Boden der Daten der klinischen Studie NCT02471404 (Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea) (hier: DapaZu-Studie) beantragt worden (6). Diese Studie war speziell nach den Vorgaben des G-BA aufgelegt worden, um eine wissenschaftliche Lücke zu füllen, die eine in der Erstbewertung aus formalen Gründen nicht berücksichtigten Zulassungsstudie gelassen hatte (7).

Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen von Dapagliflozin und den anderen SGLT-2 Hemmern gerade im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Dieser Zusatznutzen ist maßgeblich durch das fehlende Hypoglykämierisiko dieser Substanzklasse bedingt. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass sich in den letzten 10 Jahren die Inzidenz an Notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes erhöht hat. Hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit verantwortlich (8). Die DDG hält es nach der gegenwärtigen Datenlage für gesichert, dass Hypoglykämien, eine schwere, potentiell tödliche Komplikation, unter SGLT-2 Inhibitoren erheblich seltener auftreten als unter Sulfonylharnstoffen (9).

Dieser Unterschied ist ein substanzieller Zusatznutzen für Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die europäische Diabetesgesellschaft (EASD) und die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) haben in einem gemeinsamen Positionspapier die Hypoglykämievermeidung als wichtiges

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

### **Vorstand 2017/2018:**

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Past Präsident), Prof. Dr. Monika Kellerer (Vizepräsidentin), Dr. Matthias Kaltheuner, Prof. Dr. Ralf Lobmann, Prof. Dr. Andreas Neu (Schatzmeister), Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Michael Roden (Tagungspräsident 2019), Prof. Dr. Annette Schürmann, Prof. Dr. Jochen Seufert (Tagungspräsident 2018)

**Geschäftsführerin:** Barbara Bitzer

**Vereinsregister:** AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, Finanzamt: Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27/640/59125

Therapieziel definiert (10). Auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Typ 2-Diabetes sieht man das so (11).

Zudem hat Dapagliflozin (wie die anderen SGLT-2 Hemmer auch) einen blutdrucksenkenden und körperrgewichtsreduzierenden Effekt (7). In der Langzeitbehandlung haben Sulfonylharnstoffe initial eine stark hypoglykämisierende Wirkung, die im Behandlungsverlauf über die Zeit abnimmt (sog. Sekundärversagen) (12). Bei Dapagliflozin war die blutzuckersenkende Wirkung aufgrund des konstant effektiven und insulinunabhängigen Wirkmechanismus über vier Jahre Studiendauer hingegen konstant (7).

In diesem Zusammenhang sei auch auf die vorangegangenen Stellungnahmen der DDG in den Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin (9,13,14) und zu den anderen SGLT-2 Inhibitoren hingewiesen (15-19). Darüber hinaus haben die von der Amerikanischen Zulassungsbehörde FDA geforderten kardiovaskulären Sicherheitsstudien für die SGLT-2 Hemmer Empagliflozin und Canagliflozin eine signifikante Reduktion der als primärer Endpunkt vordefinierten kombinierten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) gegenüber Standardtherapie gezeigt (20,21).

In der EMPA-REG-OUTCOME-Studie waren im Empagliflozin-Arm zudem die Gesamtsterblichkeit und das Auftreten von Herzinsuffizienz vermindert. Das entsprechende Studienergebnis für Empagliflozin hat den G-BA dazu bewogen, einen Zusatznutzen für Empagliflozin in bestimmten Indikationen auszusprechen und dies auch im DMP Typ 2 Diabetes zu verankern. Für Dapagliflozin liegen die entsprechenden Studienergebnisse aus der DECLARE Studie mit über 17000 randomisierten Patienten derzeit noch nicht vor (22). Eine vom Evidenzgrad niedrigere, aber große retrospektive Beobachtungsstudie kann hypothesenbildend auf günstige kardiovaskuläre Effekt auch für Dapagliflozin hindeuten (23).

Die DDG wertet die Relevanz der Reduktion potentiell lebensbedrohlicher unerwünschter Ereignisse wie Hypoglykämien deutlich höher als nicht lebensbedrohliche, vorübergehende und leicht behandelbare Nebenwirkungen wie Genitalinfektionen und leitet hieraus zumindest einen geringen Zusatznutzen für Dapagliflozin ab.

Die DDG kann sich der Argumentation des IQWiG, dass in der DapaZu Studie die Ergebnisse zu Hypoglykämien nicht interpretierbar seien und dass die glykämischen Therapieziele möglicherweise nicht sinnvoll gewesen wären nicht anschließen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund unverständlich, dass die Studie im Vorfeld zwischen G-BA und Hersteller bezüglich des Studiendesigns abgestimmt wurde. Die DDG sieht für Dapagliflozin zumindest einen geringen Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff.



Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland  
Präsident



Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz  
Past Präsident

Literatur / Quellen:

- 1-IQWiG: [A17-65] Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)
- 2-IQWiG: [A17-66] Dapagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)
- 3-IQWiG: [A12-18] Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)
- 4-IQWiG: [A13-18] Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin)
- 5-IQWiG: [A14-07] Dapagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)
- 6-Clinicaltrials.gov: NCT02471404. Efficacy and Safety of Dapagliflozin and Dapagliflozin Plus Saxagliptin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients Compared With Sulphonylurea
- 7-Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(6): 581-90.
- 8-Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care*. 2012; 35(5): 972-5
- 9-DDG: 21.03.2013 Stellungnahme der DDG zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin
- 10-Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58(3): 429-42
- 11-Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 17.04.2018]; DOI: 10.6101/AZQ/000213
- 12-Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2427-43
- 13-DDG: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum G-BA-Beschluss zu Dapagliflozin (14.06.2013)
- 14-DDG: DDG-Stellungnahme zum IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung der Fixdosis-kombination von Dapagliflozin mit Metformin (02.06.14)
- 15-DDG: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-12) vom 12.06.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Canagliflozin im Auftrag des G-BA §35a SGB V (03.07.14)
- 16-DDG: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14- 27) vom 13.11.2014 zur Nutzenbewertung Canagliflozin/Metformin im Auftrag des G-BA §35a SGB V (15.12.14)
- 17-DDG: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zum IQWiG - Bericht (Dossierbewer- tung

A14 - 26) vom 13.11.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin im Auftrag des G - BA §35a SGB V (15.12.14)

18-DDG: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Information der amerikanischen U.S. Food and Drug Administration (FDA) vom 15. Mai 2015 über Meldungen von Ketoazidosen unter Therapie mit SGLT2-Hemmern: (02.06.15)

19-DDG: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) vom 22.06.2016 zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Empagliflozin (23.06.16)

20-Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117-28

21-Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 644-57

22-Clinicaltrials.gov: NCT01730534. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)

23-Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136(3): 249-59