



IQWiG-Berichte – Nr. 850

**Dapagliflozin  
(Diabetes mellitus Typ 2) –  
Addendum zum Auftrag A19-53**

Auftrag: A19-92  
Version: 1.0  
Stand: 29.11.2019

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A19-53

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

12.11.2019

## **Interne Auftragsnummer**

A19-92

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sophie Thiemann
- Inga Overesch
- Cornelia Rüdig
- Anke Schulz
- Thomas Kaiser

**Schlagwörter:** Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01730534

**Keywords:** Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT01730534

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Informationsbeschaffung zur gesamten Zulassungspopulation .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Nachgereichte Daten zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Ergebnisse.....	5
2.2.2 Zusammenfassung .....	5
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58 .....	5

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.11.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-53 (Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) lediglich für eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets (Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko) eine Informationsbeschaffung zu Studien durchgeführt. Anhand dieser Informationsbeschaffung hatte der pU die Studie DECLARE-TIMI 58 identifiziert und in seine Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) lagen keine verwertbaren Daten im Dossier des pU vor.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU zum einen eine Informationsbeschaffung zu Studien in der gesamten Zulassungspopulation von Dapagliflozin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachgereicht. Zum anderen reichte der pU Auswertungen zu Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UEs) nach. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Recherche und dieser nachgereichten Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung**

### **2.1 Informationsbeschaffung zur gesamten Zulassungspopulation**

Für sein Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin [2] hat der pU nur eine Informationsbeschaffung zu der von ihm definierten Fragestellung durchgeführt (Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko). Das Anwendungsgebiet von Dapagliflozin umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Damit hatte der pU in seinem Dossier das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 nicht vollumfänglich bearbeitet. In seiner Stellungnahme hat der pU nun eine Informationsbeschaffung zur gesamten Zulassungspopulation nachgereicht.

#### **Fragestellung**

Im Rahmen seiner Stellungnahme teilt der pU das Anwendungsgebiet in 6 Fragestellungen ein, von denen 5 der Festlegung des G-BA entsprechen (siehe Tabelle 1). Zusätzlich betrachtet der pU wie bereits in seinem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin [2] separat Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <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>▪ <b>Sulfonylharnstoff</b> (Glibenclamid oder Glimepirid)</li> </ul>
2	Kombination mit 1 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>▪ <b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b> (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup></li> </ul>
3	Kombination mit 1 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>▪ <b>Metformin + Sulfonylharnstoff</b> (Glibenclamid oder Glimepirid) oder</li> <li>▪ Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>▪ Metformin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist</li> </ul>
4	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Humaninsulin + Metformin</b> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Empagliflozin<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ Humaninsulin + Liraglutid<sup>c</sup> oder</li> <li>▪ <b>Humaninsulin</b>, 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 1 anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Optimierung des Humaninsulinregimes</b> (ggf. + <b>Metformin</b> oder Empagliflozin<sup>c</sup> oder Liraglutid<sup>c</sup>)</li> </ul>
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA  b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.  c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [4] bzw. Liraglutid [5]).  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Nachfolgend wird die Informationsbeschaffung zu den 5 Fragestellungen des G-BA bewertet. Die Informationsbeschaffung zu der vom pU zusätzlich definierten Fragestellung wird nicht separat bewertet, da die dort adressierte Patientenpopulation von den 5 Fragestellungen des G-BA, in denen Patientinnen und Patienten ohne oder mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko berücksichtigt werden, umfasst ist.

### **Informationsbeschaffung des pU**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung zum direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) befinden sich in Anhang 3 seiner Stellungnahme [3].

#### ***Einschlusskriterien***

Für die systematische Auswahl von Studien legt der pU Einschlusskriterien fest, die eine sachgerechte Informationsbeschaffung für die 5 vom G-BA definierten Fragestellungen ermöglichen. Zwar entspricht das Einschlusskriterium „Vergleichstherapie“ für die 5 Fragestellungen jeweils nicht genau der Festlegung des G-BA. Die Abweichungen führen jedoch jeweils zur Erweiterung und nicht zur Einschränkung gegenüber der Festlegung des G-BA, sodass dadurch keine Studien ausgeschlossen werden.

#### ***Studienliste zu Dapagliflozin***

Der pU legt im Rahmen seiner Stellungnahme keine Studienliste zu den 5 Fragestellungen des G-BA vor. Die Studienliste des pU in seinem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin [2] ist für das Addendum unvollständig, da diese auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eingeschränkt war.

#### ***Bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 08.10.2019)***

Der pU führte für die Stellungnahme die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 08.10.2019)***

Der pU führte für die Stellungnahme die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

#### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist zwar nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen, da die Studienliste des pU fehlt. Die Überprüfung, ob direkt vergleichende RCTs zur den Fragestellungen vorliegen, wurde jedoch bereits im Rahmen der Dossierbewertung zu Dapagliflozin [1] durchgeführt (letzte Suche am 16.07.2019) und im Rahmen dieser Überprüfung wurde keine geeignete Studie für die 5 Fragestellungen des G-BA identifiziert. Auch der pU hat mit der nachgereichten Informationsbeschaffung keine relevante Studie zu diesen Fragestellungen identifiziert und auch keine weiteren Studien zu seiner zusätzlichen Fragestellung.

### **2.2 Nachgereichte Daten zu Nebenwirkungen**

In seinem Dossier zur Nutzenbewertung zu Dapagliflozin [2] hatte der pU lediglich Auswertungen zur Gesamtrate von SUEs (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) vorgelegt, die bis 30 Tage nach Therapieabbruch nachbeobachtet wurden. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden UEs bei einem Therapieabbruch bis zur letzten Studienvisite erhoben. Mit

seiner Stellungnahme legt der pU nun Auswertungen vor, die die gesamte Beobachtungsdauer berücksichtigen.

Zudem hatte der pU in seinem Dossier zwar eine Auswertung der Gesamtrate der SUEs unter Ausschluss von Folgekomplikationen vorgelegt, hierbei jedoch renale Ereignisse und Nierenkomplikationen weiterhin erfasst. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen für die Gesamtrate zu SUEs unter Ausschluss von Folgekomplikationen einschließlich renalen Ereignissen und Retinopathien vorgelegt. Diese Auswertung stellt eine ausreichende Näherung der Gesamtrate zu SUEs unter Ausschluss von Folgekomplikationen dar.

### 2.2.1 Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zu Gesamtraten der SUEs (unter Ausschluss von Folgekomplikationen) unter Berücksichtigung der vom pU nachgereichten Daten.

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) der Studie DECLARE-TIMI 58

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin		Placebo		Dapagliflozin vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>DECLARE TIMI 58</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
SUEs (nicht tödlich, unter Ausschluss von Folgekomplikationen) <sup>b, c</sup>	8574	2496 (29,1)	8569	2737 (31,9)	0,91 [0,87; 0,95]; < 0,001
a. p-Wert aus Wald-Test b. Nachbeobachtung bis zur letzten Visite c. unter Ausschluss von nachfolgenden Folgekomplikationen: Tod (einschließlich kardiovaskulärer Tod), Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, Revaskularisation, renale Ereignisse und Retinopathien KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

### 2.2.2 Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-53 [1] und des vorliegenden Addendums zeigen sich für Dapagliflozin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie sowohl Vor- als auch Nachteile. Änderungen, die sich durch die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ergeben haben, sind nachfolgend *kursiv* dargestellt. Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Dapagliflozin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- Herzinsuffizienz:
  - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
  - schwere Herzinsuffizienz (standardisierte Medical-Dictionary-for-Regulatory-Activities[MedDRA]-Abfragen [SMQ] Herzinsuffizienz)
- Nierenerkrankung
- *SUEs (nicht tödlich, unter Ausschluss von Folgekomplikationen)*
- Blasenkarzinom

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Dapagliflozin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie:

- Abbruch wegen UEs
  - Abbruch wegen Harnwegsinfektion (UEs)
  - Abbruch wegen Genitalinfektion (UEs)
- definitive diabetische Ketoacidose (UEs)

Für die anderen dargestellten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder lagen keine verwertbaren Daten vor.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A19-53 [online]. 27.09.2019 [Zugriff: 08.10.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 820). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-53\\_Dapagliflozin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-53_Dapagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 18.06.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/>.
3. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 820: Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A19-53. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.