



# Arzneimittel im Blickpunkt 40

Stand: 11. Juli 2013

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/praxis/verordnungen](http://www.kvb.de/praxis/verordnungen)

## ■ Dapagliflozin – ein neues orales Antidiabetikum

Seit Anfang des Jahres befindet sich mit Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>) ein orales Antidiabetikum mit neuem Wirkmechanismus in Deutschland auf dem Markt. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung (nach § 35 SGB V) wurde durchlaufen. Informationen hierzu lesen Sie in unserer Verordnung Aktuell „[Frühe Nutzenbewertung von Dapagliflozin \(Forxiga<sup>®</sup>\)](#)“.

### FAZIT

- Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2), über den die renale Reabsorption von Glucose erfolgt.
- Die Standarddosierung beträgt 10mg einmal täglich oral, unabhängig von den Mahlzeiten.
- Untersucht wurde sowohl der Einsatz in der Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon bzw. Insulin.
- Im primären Endpunkt ergab sich für die HbA<sub>1c</sub> Senkung insgesamt eine mäßige Reduktion von 0,5 - 0,7 %. Der Effekt wird mit steigender Nierenfunktionsbeeinträchtigung geringer.
- Bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung nicht empfohlen (Patienten mit Kreatininclearance (KrCl) < 60 ml/min oder einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), da sich bei diesen Patienten in den Studien mehr UAWs<sup>1</sup> gezeigt hatten
- Bei Patienten ≥ 65 Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten ≥ 75 Jahren wird nicht empfohlen
- Die AkdÄ<sup>2</sup> sieht den Einsatz von Dapagliflozin als mögliches Mittel der 3. Wahl, wenn Metformin (Met) oder Glibenclamid in Mono- oder Kombinationstherapie nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.
- Das IQWiG<sup>3</sup> hat Dapagliflozin in seiner Dossierbewertung gegenüber der Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe keinen Beleg für einen Zusatznutzen zugestanden. Der G-BA<sup>4</sup> ist

<sup>1</sup> UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung

<sup>2</sup> AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

<sup>3</sup> IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<sup>4</sup> G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

dieser Entscheidung gefolgt und der Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist entsprechend ergangen und inzwischen auch rechtskräftig.

- Der G-BA sieht in allen betrachteten Indikationen einen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt an. Die Preisfestsetzung wird für Ende des Jahres erwartet. Die Wirtschaftlichkeit hängt vom medizinisch begründeten Einzelfall ab.
- Die FDA<sup>5</sup> hat aufgrund sicherheitsrechtlicher Bedenken (u. a. kardiovaskulär) die Zulassung noch nicht erteilt und weitere Daten gefordert. Das NICE empfiehlt in bestimmten Fällen die Anwendung in der Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin oder Insulin, die Dreifach-Kombination wird nicht empfohlen.
- Die Tagestherapiekosten liegen derzeit bei 2,52 €.

### **Zulassung und Pharmakodynamik:**

Forxiga<sup>®</sup> ist indiziert bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle sowohl in der Monotherapie (z. B. bei Metformin Unverträglichkeit oder wenn Diät und Bewegung allein nicht ausreichen) als auch als Add-On zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin.

In den Zulassungsstudien wurde es in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Glitazon und Insulin untersucht.

**CAVE:** Erfahrungen in **Kombination mit DPP-4 Hemmern und GLP- Analoga liegen aktuell nicht vor.**

Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2). SGLT-2 wird selektiv in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes wird die filtrierte Glucose weiterhin reabsorbiert. Dapagliflozin verbessert sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Plasma-Glucosespiegel, indem es die renale Glucose-Reabsorption senkt und zur Glucose-Ausscheidung mit dem Harn führt. Diese Glucose-Ausscheidung (glucosurischer Effekt) wird nach der ersten Dosis beobachtet.

Die Glucosemenge, die durch diesen Mechanismus über die Niere eliminiert wird, hängt von der Blut-Glucosekonzentration und der glomerulären Filtrationsrate ab.

Dapagliflozin behindert die normale endogene Glucoseproduktion als Reaktion auf eine Hypoglykämie nicht und wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn (Glucosurie), die durch Dapagliflozin induziert wird, kann zu Kalorienverlust und Gewichtsabnahme führen. Die Inhibition des Glucose- und Natrium-

---

<sup>5</sup> FDA: Food and Drug Administration

Cotransports durch Dapagliflozin ist auch mit einer leichten Diurese und einer vorübergehenden Natriurese verbunden.

## **Dosierung und Pharmakokinetik**

Die Standarddosierung beträgt sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie einmal täglich 10 mg. In der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Insulin ist ggf. eine Dosisreduktion angezeigt, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Die Metabolisierung erfolgt durch UGT1A9, einem Enzym, das in Leber und Niere vorkommt. Das CYP-System ist kaum beteiligt.

Dapagliflozin wird hauptsächlich renal eliminiert (75 %, 21 % fäkal). Die mittlere terminale HWZ im Plasma liegt bei 12,9 Stunden.

## **Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen in der Anwendung**

In der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin kann es zu Hypoglykämien kommen, hier ist ggf. eine Dosisanpassung erforderlich.

Bei einer moderaten Nierenfunktionsstörung kann die Wirkung reduziert sein. Ab einer Kreatin clearance < 60 ml/min soll Dapagliflozin nicht eingesetzt werden. Eine Kontrolle der Nierenfunktion sollte jährlich erfolgen. Bei gleichzeitiger Medikation, welche die Nierenfunktion beeinflusst, sollte die Kontrolle häufiger und in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Ab einem Alter von 75 Jahren wird ein Therapiebeginn nicht empfohlen.

Eine leichte oder moderate Leberfunktionsstörung erfordert keine Dosisanpassung, bei schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Patienten mit signifikanten Lebererkrankungen waren von den Studien allerdings ausgeschlossen.

Bei Patienten mit Risiko für das Auftreten von Hypovolämie, Hypotonie und Störungen im Elektrolythaushalt ist grundsätzlich Vorsicht geboten:

- Aufgrund einer Steigerung der Diurese wird Dapagliflozin nicht empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Schleifendiuretika.
- Mit Vorsicht sollte Forxiga® bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen und/oder antihypertensiver Behandlung angewendet werden, ebenso bei Vorliegen von interkurrenten Erkrankungen, die zu Volumenmangel führen können (so wird u. a. die Überwachung des Volumen- und Elektrolytstatus, Blutdrucks, HK empfohlen).

Für Patienten mit Herzinsuffizienz der Klassen NYHA I und II liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse III und IV waren von den Studien ausgeschlossen.

Die gleichzeitige Gabe von Dapagliflozin und Pioglitazon wird aufgrund des möglicherweise erhöhten Blasenkrebs-Risikos entsprechend der Fachinformation vorsorglich nicht empfohlen.

## Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen

Diuretika können das Risiko einer Hypotonie und Dehydratisierung erhöhen.

Ein gesteigertes Hypoglykämierisiko wurde in Kombination mit Insulin oder insulinotropen Wirkstoffen beobachtet.

Anhand der bisher vorliegenden Studienergebnisse scheint die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Wirkstoffe wie Metformin, Sitagliptin, HCT, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert zu werden. Auch weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Dapagliflozin die Pharmakokinetik von u. a. Digoxin oder Warfarin nicht beeinflusst.

Es wurden häufigere Hypoglykämien in der Add-On Therapie im Vgl. zu Placebo beobachtet.

Volumenmangel (Dehydratisierung, Hypovolämie oder Hypotonie) traten gelegentlich auf.

Insbesondere bei älteren Patienten wurde von einer Erhöhung des Serum-Kreatinins berichtet.

Die Rate an Infektionen der ableitenden Harnwege sowie Genitalinfektionen war unter Dapagliflozin höher als in der Vergleichsgruppe. Dies dürfte dem Wirkmechanismus geschuldet sein.

Das relative Risiko für Organ-Tumoren (Brust, Blase, Prostata) war in der Dapagliflozin Gruppe höher. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Daten zeigten keinen Hinweis auf erhöhte Karzinogenität oder Mutagenität. Die numerisch erhöhten Tumorfälle werden in weiteren Studien nach Markteinführung untersucht.

Weitere Details entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

## Studienprogramm:

In insgesamt elf doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, klinischen Phase III Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin sowohl in der Monotherapie als auch als Add-On Therapie untersucht. Zehn Studien waren gegen Placebo, nur eine gegen einen aktiven Komparator angelegt. Alle Studien liefen über mindestens 24 Wochen, fünf mit Langzeit-Verlängerung von 24 - 78 Wochen. Die einzige Studie gegen den aktiven Komparator Glipizid dauerte 52 Wochen.

Neun der Phase III Zulassungsstudien waren darauf gepowert, Überlegenheit gegen Placebo zu zeigen, was für die Zulassung im Grunde eine notwendige Bedingung ist. Die Studie mit dem aktiven Komparator sollte Nicht-Unterlegenheit zeigen, bezogen auf die HbA<sub>1c</sub> Senkung. Die „Body Composition“ (Körperbau/-beschaffenheit) Studie sollte Überlegenheit bzgl. der Gewichtsreduktion im Vgl. zu Placebo zeigen.

### Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 5693 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei 56 Jahren. 21,3 % waren über 65 (< 3 % über 75). Der Anteil an Männern und Frauen war ungefähr gleich.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass grundsätzlich Patienten mit signifikanten Lebererkrankungen, schwerer Nierenfunktionsstörungen, instabilen oder schwereren kardiovaskulären Erkrankungen (einschließlich Herzinsuffizienz Klasse NYHA III und IV) sowie Schwangere und Stillende ausgeschlossen waren. Des Weiteren mussten die Patienten einen normalen Calcium-Spiegel haben.

### Ergebnisse

Im Folgenden haben wir einen Auszug - unserer Meinung nach - wichtiger Ergebnisse für Sie zusammengefasst:

Die beiden Monotherapie-Studien bei therapie-naiven Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus zeigten im primären Endpunkt eine signifikante Abnahme des HbA<sub>1c</sub> im Vgl. zu Placebo für alle untersuchten Dosierungen von Dapagliflozin (2,5 mg, 5 mg und 10 mg, s. Tabelle). In den sekundären Endpunkten „Anteil der Patienten, die einen Ziel HbA<sub>1c</sub> < 7 erreichten“ sowie „Senkung des Nüchternblutglukosespiegels“ zeigten sich numerische Vorteile für Dapagliflozin im Vgl. zu Placebo. Auch in der Gewichtsabnahme ergab sich ein numerischer Vorteil.

Vier Studien zur Add-On Kombinationstherapie wurden ebenfalls mit den drei Dosierungen im Vergleich zu Placebo durchgeführt. Die Patienten erhielten neben Dapagliflozin entweder Metformin, Glimepirid, Pioglitazon oder Insulin.

In allen Studien zeigte Dapagliflozin eine statistisch signifikant stärkere Abnahme im HbA<sub>1c</sub> Wert im Vgl. zu Placebo (s. Tabelle).

In den prä-definierten, sekundären Endpunkten „Nüchternblutglukose“ sowie „Anteil der Patienten mit Zielwert HbA<sub>1c</sub> < 7“ (gültig für die Add-On Studien zu Metformin, Sulfonylharnstoff und Glitazon) war Dapagliflozin in den Dosierungen 5 mg und 10 mg dem Placebo-Arm statistisch signifikant überlegen. In der Kombinationsstudie zu Insulin zeigte sich eine signifikante Reduzierung im Insulinverbrauch.

Die Abbruchquote lag über diese Studien zwischen 8 und 15 %.

**Tabelle:** Übersicht der mittleren HbA<sub>1c</sub> Senkung einzelner Studien:

Studie	Studienarm/ Medikation	N <sup>b</sup>	Mittlere Senkung des HbA <sub>1c</sub>	p-Wert für Überlegenheit	Mittlere Änderung Körpergewicht (kg)
<b>Monotherapie Studie</b> (24 Wo) (MB102013) therapienaiv	Placebo	75	- 0,23	-	- 2,19
	Dapa. <sup>a</sup> 5 mg	64	- 0,77	0,0005	- 2,83
	Dapa. <sup>a</sup> 10 mg	70	- 0,89	< 0,0001	- 3,16
<b>Add-On Met</b> (24 Wo) (MB102014) therapienaiv	Placebo	137	- 0,30	-	- 0,89
	Dapa. <sup>a</sup> 5 mg	137	- 0,70	< 0,0001	-3,04
	Dapa. <sup>a</sup> 10 mg	135	- 0,84	< 0,0001	- 2,86
<b>Add-On SH</b> (24Wo) (Glimepirid) D1690C00005	Placebo	145	- 0,13	-	- 0,72
	Dapa. <sup>a</sup> 5 mg	142	- 0,63	< 0,0001	- 1,56
	Dapa. <sup>a</sup> 10 mg	151	- 0,82	< 0,0001	- 2,26
<b>Add-On Insulin</b> (24Wo) D1690C00006	Placebo	193	- 0,30	-	0,02
	Dapa. <sup>a</sup> 5 mg	211	- 0,82	< 0,0001	- 0,98
	Dapa. <sup>a</sup> 10 mg	194	- 0,90	< 0,0001	- 1,67

<sup>a</sup> Dapa = Dapagliflozin abgekürzt; <sup>b</sup> N: Anzahl der Patienten

Zwei dreiarmlige Studien zur initialen Kombination mit Metformin zeigten für den Kombinationsarm aus Metformin und Dapagliflozin (sowohl 5 mg als auch 10 mg) eine statistisch signifikant bessere HbA<sub>1c</sub> Senkung im Vgl. zu den jeweiligen Monotherapien Metformin (2000 mg XR – in Deutschland nicht zugelassen) oder Dapagliflozin. In der Monotherapie war Dapagliflozin in der 10 mg Dosierung hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub> Senkung dem Metformin XR nicht unterlegen. Die Dosierung von 5 mg zeigte eine numerisch weniger starke HbA<sub>1c</sub> Senkung. Es wird keine Aussage hinsichtlich der Nicht-Unterlegenheit getroffen.

Die einzige Studie mit aktivem Komparator soll die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin zur Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff (Glipizid) belegen. In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie lag die durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Senkung als primärer Endpunkt nach 52 Wochen in beiden Armen bei minus 0,52. Die Nicht-Unterlegenheit konnte somit gezeigt werden. Glipizid wurde über 18 Wochen bis zur verträglichen Dosis von 20 mg, Dapagliflozin bis 10 mg auftitriert. 87 % der Patienten erreichten die Maximaldosis im Dapagliflozin-Arm, 73 % unter Glipizid. Mindestens ein hypoglykämisches Ereignis trat bei 3,5 % der Patienten auf, die mit der Kombination Dapagliflozin/Metformin behandelt wurden. Im Metformin/Sulfonylharnstoff-Arm lag der Anteil

mit 40,8 % deutlich höher ( $p < 0,0001$ ). Diese Ereignisse waren überwiegend Minor-Hypoglykämien. 33 % der mit Dapagliflozin behandelten Studienteilnehmer verloren mehr als 5 % des Ausgangskörpergewichts nach 52 Wochen, 2,5 % waren es im Glipizid-Arm.

Die Studienabbruchquote aufgrund mangelnder glykämischer Kontrolle war für die Metformin/Sulfonylharnstoff-Gruppe mit 21,6 % höher als für Dapagliflozin/Metformin mit 14,5 %. Insgesamt war die Quote der Teilnehmer, die die Studie per-protocol zu Ende gebracht haben, niedriger (Dapagliflozin 79,3 %, Glipizid 77 %) als bei den anderen Studien (alle Phase III Studien: 86,5 %).

Des Weiteren waren eine Studie bei Patienten mit moderater Nierenfunktionseinschränkung ( $30 < \text{KrCl} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; mittlere  $\text{KrCl}$ :  $44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sowie die so genannte „*Body Composition*“ (bei Patienten, die mit Metformin allein inadäquat eingestellt sind gegen Placebo) Studie Teil des Studienprogramms.

Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte sich nach 24 Wochen kein Unterschied hinsichtlich der  $\text{HbA}_{1\text{c}}$ -Senkung. In der Placebogruppe lag die Differenz bei - 0,32, für Dapagliflozin 5 mg bei - 0,41 und Dapagliflozin 10 mg bei - 0,44 ( $p = 0,561$ ,  $p = 0,435$  respektive).

Die „*Body Composition Study*“ führte nach 24 Wochen zu einer signifikanten Gewichtsreduktion von durchschnittlich 2,96 kg im Vergleich zu 0,88 kg unter Placebo. Das Ausgangsgewicht lag bei 90,9 kg bzw. 92,6 kg (Placebo) und der Taillenumfang bei 104,5 cm bzw. 105,5 cm. Die Daten zu den sekundären Endpunkten „*Reduktion des Taillenumfangs*“ und „*Körperfettanteil*“ ergaben ebenfalls ein signifikantes Ergebnis gegenüber Placebo. Man weist darauf hin, dass der beobachtete Effekt nicht allein durch einen Flüssigkeitsverlust induziert wurde.

### Weitere Hinweise:

Studiendaten zu harten klinischen Endpunkten zu Gesamtsterblichkeit, kardiovaskulärer Sterblichkeit oder auch makro- und mikrovaskulären Ereignissen fehlen. Damit ist ein klinischer Nutzen im Hinblick auf Folgeerkrankungen des Diabetes derzeit nicht belegt.

Bedenken bestehen insbesondere auch wegen auffällig häufiger Knochenbrüche bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, potenzieller Lebertoxizität, sowie wegen einer numerisch höheren Rate von Blasen-, Brust- und Prostatakarzinomen unter Dapagliflozin in Zulassungsstudien. Auch ein LDL-Anstieg wird in einer noch laufenden Studie hinsichtlich kardiovaskulärer Auswirkungen untersucht.

Bzgl. schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, die unter Dapagliflozin numerisch häufiger auftraten, hat die FDA weitere Daten vom Hersteller gefordert.

**Literatur:**

Arzneitelegramm: Neu auf dem Markt. a-t 2013; **44**: 1-3

AKDÄ: Neue Arzneimittel zu „Forxiga<sup>®</sup>“ Stand 28.02.2013

EPAR European Assessment Report zu Forxiga<sup>®</sup>: download unter

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human\\_med\\_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Fachinformation Forxiga<sup>®</sup> : Download unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

FDA Briefing Document Forxiga<sup>®</sup> (NDA 202293, 2011)