



Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2)

Beschluss vom: 19. Dezember 2019/5. Oktober 2023

gültig bis: unbefristet

In Kraft getreten am: 19. Dezember 2019/5. Oktober 2023

BAnz AT 27.01.2020 B2/BAnz AT 22.01.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Fachinformation Juli 2019):

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² erhalten

¹ hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 40 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen ≥ 60 Jahre und Männer ≥ 55 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit ≥ 5 Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)

² Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid³

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin³ oder
- Humaninsulin + Liraglutid³ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin³ *oder* Liraglutid³)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten⁴ der Studie DECLARE-TIMI 58 für die Patientengruppen a), b), und c) bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (Teilpopulation mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn):

Endpunktkategorie Endpunkt	<u>Intervention</u> Dapagliflozin + Metformin		<u>Kontrolle</u> Placebo + Metformin		<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamtmortalität	4627	k. A. 244 (5,3)	4691	k. A. 267 (5,7)	0,93 [0,78; 1,11]; 0,410
Morbidität					
MACE					
Myokardinfarkt ^{b, c, d}	4627	k. A. 208 (4,5)	4691	k. A. 253 (5,4)	0,83 [0,69; 1,00]; 0,051
tödlich	4627	k. A. 12 (0,3)	4691	k. A. 23 (0,5)	0,53 [0,26; 1,06]; 0,073
nicht tödlich	4627	k. A. 197 (4,3)	4691	k. A. 233 (5,0)	0,86 [0,71; 1,04]; 0,112
ischämischer Schlaganfall ^{b, c, d}	4627	k. A. 130 (2,8)	4691	k. A. 110 (2,3)	1,20 [0,93; 1,54]; 0,163
tödlich	4627	k. A. 15 (0,3)	4691	k. A. 8 (0,2)	1,90 [0,81; 4,49]; 0,142
nicht tödlich	4627	k. A. 117 (2,5)	4691	k. A. 102 (2,2)	1,16 [0,89; 1,52]; 0,265
Schlaganfall (tödlich oder nicht tödlich) ^{b, c, e}	4627	k. A. 138 (3,0)	4691	k. A. 129 (2,7)	k. A. ^f
hämorrhagisch		k. A.		k. A.	k. A.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-52) vom 27.09.2019 sofern nicht anders indiziert.

mit unklarer Ätiologie		k. A.		k. A.	k. A.
TIA ^b		k. A.		k. A.	k. A.
Herzinsuffizienz					
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ^b	4627	k. A. 84 (1,8)	4691	k. A. 146 (3,1)	0,58 [0,44; 0,76]; < 0,001 AD 1,3 %
schwere Herzinsuffizienz (SMQ Herzinsuffizienz)	4627	k. A. 179 (3,9)	4691	k. A. 264 (5,6)	0,68 [0,56; 0,82]; < 0,001 AD 1,7 %
Nierenerkrankung ^g	4627	k. A. 69 (1,5)	4691	k. A. 145 (3,1)	0,48 [0,36; 0,63]; < 0,001 AD 1,6 %
Bestätigte anhaltende Reduktion der eGFR ^{h,i}	4627	k. A. 68 (1,5)	4691	k. A. 140 (3,0)	0,49 [0,36; 0,65]; < 0,001 AD 1,5 %
Nierenerkrankung im Endstadium ^h	4627	k. A. 1 (< 0,1)	4691	k. A. 6 (0,1)	0,17 [0,02; 1,42]; 0,101
Dialyse ≥ 90 Tage ^h		k. A.		k. A.	k. A.
Nierentransplantation ^h		k. A.		k. A.	k. A.
bestätigte anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m ^{2h}		k. A.		k. A.	k. A.
Tod durch Nierenerkrankung ^h	4627	k. A. 1 (< 0,1)	4691	k. A. 4 (< 0,1)	0,25 [0,03; 2,24]; 0,216
Behandlung der Retinopathie ^{i,k}	4627	k. A. 67 (1,4)	4691	k. A. 49 (1,0)	k. A. ^l
chirurgische oder spontane nicht chirurgische Amputationen	4627	k. A. 59 (1,3)	4691	k. A. 63 (1,3)	k. A. ^m
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					

- a: HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko und Hämaturie-Status zu Baseline mit Behandlungsgruppe als Modellterm; p-Wert aus Wald-Test
- b: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss
- c: Patienten, die mehrere Ereignisse hatten, werden nur einmal gezählt
- d: Der kombinierte Endpunkt MACE zeigt ebenfalls keine statistisch signifikanten Ergebnisse.
- e: Angabe bezieht sich auf ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie
- f: RR: 1,08 [0,86; 1,37]; p = 0,533. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung; p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)
- g: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ Reduktion der eGFR zu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (mittels CKD-EPI-Gleichung); Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus den Komponenten: Dialyse ≥ 90 Tage, Nierentransplantation und / oder bestätigte anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) und / oder Nierentod
- h: dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse
- i: Es treten vergleichbare Ergebnisse wie im Endpunkt Verdopplung des Serum-Kreatininspiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 ml/min/1,73m² auf.
- j: kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: mindestens eine Laserbehandlung und / oder intraokulare Behandlung aufgrund des Fortschreitens und / oder Verschlechterung der diabetischen Retinopathie
- k: Innerhalb der Studie erfolgt keine Erhebung des Visus.
- l: RR: 1,39 [0,96; 2,00]; p = 0,080; Berechnung des pU, p-Wert aus Wald-Test
- m: RR: 0,95 [0,67; 1,35]; p = 0,773; Berechnung des pU, p-Wert aus Wald-Test

Abkürzungen:

CKD-EPI: Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrations-rate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardio-vaskuläres unerwünschtes Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt; Schlaganfall); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfragen; TIA: transitorische ischämische Attacke

Endpunktkategorie Endpunkt	<u>Intervention</u> Dapagliflozin + Metformin		<u>Kontrolle</u> Placebo + Metformin		<u>Intervention vs.</u> <u>Kontrolle</u>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen^j					
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^b				
SUE (nicht tödlich, unter	4622	1263 (27,3)	4689	1455 (31,0)	0,88 [0,83; 0,94]; < 0,001

Ausschluss von Folgekomplikationen) ^f					AD 3,7 %
Abbruch wegen UE	4622	310 (6,7)	4689	301 (6,3)	1,04 [0,90; 1,22]; 0,575
Spezifische UE					
Hypoglykämien (PT, SUE)	4622	32 (0,7)	4689	48 (1,0)	0,68 [0,43;1,06] 0,084 ^g
Blasenkarzinom ^{c, d}	4622	12 (0,3)	4689	25 (0,5)	0,49 [0,24; 0,97]; 0,040 AD 0,2 %
Brustkrebs ^{c, d}	4622	17 (0,4)	4689	23 (0,5)	0,75 [0,40; 1,40]; 0,367
Prostatakarzinom ^{c, d, e}	3048	36 (1,2)	2994	31 (1,0)	1,14 [0,71; 1,84]; 0,589
DKAs ^{c, d} (alle, UE)	keine Auswertungen vorhanden				
definitive DKAs	4622	12 (0,3 ⁱ)	4689	6 (0,1 ⁱ)	2,03 [0,76; 5,40]; 0,153 ^g
wahrscheinliche DKAs	4622	3 (0,1 ⁱ)	4689	3 (0,1 ⁱ)	1,01 [0,20; 5,02]; > 0,999 ^g
mögliche DKAs	keine Auswertungen vorhanden				
Symptome eines Volumenmangels ^c (UE)	4622	125 (2,7)	4689	107 (2,3)	1,19 [0,92; 1,53]; 0,192
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums (SOC, SUE)	4622	97 (2,1)	4689	134 (2,9)	0,73 [0,57; 0,95]; 0,019 ^g AD 0,8 %
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, SUE)	4622	52 (1,1)	4689	77 (1,6)	0,69 [0,48; 0,97]; 0,033 ^g AD 0,5 %
<p>a: p-Wert aus Wald-Test</p> <p>b: In der Studie wurden nicht alle UE vollständig dokumentiert (nur SUE, Abbrüche wegen UE und UE von besonderem Interesse per prädefiniertes PT-Sammlung)</p> <p>c: erhoben über eine prädefinierte PT-Sammlung des pU</p> <p>d: adjudiziert durch einen Endpunktausschuss</p> <p>e: Angaben bezogen auf männliche Patienten</p> <p>f: unter Ausschluss von nachfolgenden Folgekomplikationen: Tod (einschließlich kardiovaskulärer Tod), Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina Pectoris, Revaskularisierung adjudiziert, renale Ereignisse und Retinopathien</p> <p>g: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)</p> <p>i: Berechnung des IQWiG</p> <p>j: Nachbeobachtung bis zur letzten Visite</p>					

Abkürzungen:

DKA: diabetische Ketoacidose; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Endpunkte der DECLARE-TIMI 58 Studie (Teilpopulation, mindestens 1700 mg Metformin zu Studienbeginn)

	Intervention			Kontrolle			Intervention vs. Kontrolle
	Dapagliflozin + Metformin			Placebo + Metformin			Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 48 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 48 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Körpergewicht [kg]	k. A.	93,0 (19,6)	-3,7 (0,1)	k. A.	92,1 (20,0)	-1,6 (0,1)	-2,04 [-2,25; -1,83]; < 0,001
HbA1c [%]	k. A.	8,3 (1,2)	-0,4 (0,0)	k. A.	8,3 (1,2)	-0,2 (0,0)	-0,25 [-0,31; -0,20]; < 0,001

a: Der pU macht keine Angaben, wie viele Patienten in die Analyse eingingen. Zu Monat 48 wurden von 75 % der Patienten Daten für den Endpunkt Körpergewicht erhoben, für den Endpunkt HbA1c von 73 % der Patienten.

b: Berechnung mittels eines Repeated-Measurements-Modells mit Behandlungsgruppe, Ausgangswert, kardiovaskuläre Risikokategorie, Baseline-Hämaturie-Status, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als Modellterme. Der pU macht keine Angabe zur Methode der p-Wert-Berechnung.

Abkürzungen:

HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 607 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 261 000 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
ca. 271 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xigduo® (Wirkstoff: Dapagliflozin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xigduo-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

a1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin)	
Dapagliflozin/Metformin ⁵	359,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Sulfonylharnstoff	
Glibenclamid oder	13,03 € – 78,17 €
Glimepirid	29,67 € – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €
	Summe:
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i>	46,26 € – 177,88 €
Metformin + Glimepirid	62,90 € – 251,99 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 € – 758,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² erhalten

⁵ Erhältliche Wirkstärken (Dapagliflozin/Metformin) 5/850 mg; 5/1000 mg.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin)	
Dapagliflozin/Metformin ⁵	359,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid ³	1.308,84 € – 1.963,26 €
	Summe:
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Metformin + Glimepirid	46,26 € – 177,88 € 62,90 € – 251,99 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 € – 758,64 €
Metformin + Liraglutid ³	1.342,08 € – 2.062,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid ³	Einmalnadeln	61,69 €

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
--------------------------	----------------------------------

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ⁶ (außer Insulin))	
Dapagliflozin/Metformin ⁵	359,45 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Dapagliflozin/Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Dapagliflozin/Metformin + Glimepirid	Summe: 372,48 € – 437,62 € 389,12 € – 511,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 415,70 € – 864,63 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ³ und Liraglutid ³ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
--------------------------	----------------------------------

⁶ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ⁷ (außer Insulin))	
Dapagliflozin/Metformin ⁵	359,45 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,03 € – 78,17 € 29,67 € – 152,29 €
Dapagliflozin/Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Dapagliflozin/Metformin + Glimepirid	Summe: 372,48 € – 437,62 € 389,12 € – 511,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Empagliflozin ³	658,93 €
Liraglutid ³	1.308,84 € – 1.963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ³ Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ³	Summe: 415,70 € – 864,63 € 1.041,40 € – 1.423,86 € 1.691,30 € – 2.728,19 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ³ und Liraglutid ³ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

⁷ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Liraglutid ³	Einmalnadeln	61,69 €

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin)	
Dapagliflozin/Metformin ⁵	359,45 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Dapagliflozin/Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	Summe: 741,91 € – 1.124,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,46 € – 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin</u>	Summe: 415,70 € – 864,63 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
	Summe:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko¹, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin/Metformin in Kombination mit Insulin)	
Dapagliflozin/Metformin ⁵	359,45 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
Dapagliflozin/Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	Summe: 741,91 € – 1.124,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Empagliflozin ³	658,93 €
Liraglutid ³	1.308,84 € – 1.963,26 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,46 € – 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € – 864,63 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ³	1.041,40 € – 1.423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ³	1.691,30 € – 2.728,19 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95€
	Summe:
	382,46 € – 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dapagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	135,05 € – 405,15 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	540,20 € – 810,30 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €
Liraglutid ³	Einmalnadeln	61,69 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin/Metformin eingesetzt werden können

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin/Metformin eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden:

a2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten

- Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung: Ausnahme von der Benennung von Empagliflozin (Jardiance) als Arzneimittel

mit einem neuen Wirkstoff, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, da der G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination mit Beschluss zum Wirkstoff Empagliflozin vom 01.09.2016 (BAnZ AT 15.09.2016 B1) festgestellt hat.

b2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten

- Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung: Ausnahme von der Benennung von Empagliflozin (Jardiance) als Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, da der G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination mit Beschluss zum Wirkstoff Empagliflozin vom 01.09.2016 (BAnZ AT 15.09.2016 B1) festgestellt hat.

c2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten

- Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung: Ausnahme von der Benennung von Empagliflozin (Jardiance) als Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, das aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann, da der G-BA nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination mit Beschluss zum Wirkstoff Empagliflozin vom 01.09.2016 (BAnZ AT 15.09.2016 B1) festgestellt hat