

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup> 5 mg/10 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/  
AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 22.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	61

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	40
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	51
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51

## Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Add on	Zugabe zu
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS / AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
D1	Add-on-Kombination mit Insulin und 1-2 weiteren OAD
D2	Add-on-Kombination nur mit Insulin
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP-4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1a	Glucagon-Like-Peptide-1-Analoga
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison (Netzwerk-Meta-Analyse)
MWD	Mittelwertdifferenz
NW	Nebenwirkung
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
RRR	Relative Risikoreduktion
SGLT-1	Natrium-Glukose-Cotransporter 1
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2
SMDW	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SU	Sulfonylharnstoff(e)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2D	Typ-2-Diabetes

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TZD	Thiazolidindion(e)
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Arnulfstr. 29 80636 München

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


<b>Name:</b>	Dr. Claus Runge
<b>Position:</b>	Vice President Corporate Affairs
<b>Adresse:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
<b>Telefon:</b>	04103 70 8 3933
<b>Fax:</b>	04103 70 87 3933
<b>E-Mail:</b>	<u>Claus.Runge@astrazeneca.com</u>
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
<b>Anschrift:</b>	Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dapagliflozin</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Forxiga<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BX09</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Glukose wird aus dem Blut in der Niere in den Primärharn filtriert. Täglich produzieren die Nieren eines Erwachsenen ca. 180 Liter Primärharn. Glukose wird bei Gesunden normalerweise komplett aus dem Primärharn aktiv zurückresorbiert. Dies erfolgt im proximalen Tubulus der Niere über die Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2; zu ca. 90%) und SGLT-1 (zu ca. 10%).

Dapagliflozin ist ein selektiver und reversibler SGLT-2-Inhibitor, der erste Vertreter einer neuen Klasse von OAD, der bewirkt, dass vermehrt Glukose über den Harn ausgeschieden wird. Mit der Glukose wird auch Wasser ausgeschieden, sodass zusätzlich ein milder diuretischer Effekt entsteht. Dapagliflozin ist gänzlich unabhängig von der Insulinproduktion bzw. Insulinverfügbarkeit. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich grundsätzlich von dem der bisher zugelassenen Antidiabetika. Dapagliflozin hat in Studien bei Typ-2-Diabetes (T2D) bewiesen, dass durch die Glukoseausscheidung eine Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) und eine Gewichtsabnahme erfolgt. Das Hypoglykämie-Risiko von Dapagliflozin allein ist gering. Die Diurese führt zu einer Blutdrucksenkung. Dapagliflozin bewirkt damit bei Patienten mit T2D neben einer hypoglykämiearmen HbA1c-Senkung weiterhin eine Senkung des Körpergewichts und des Blutdrucks, den Hauptrisikofaktoren für Folgeschäden bei T2D. Viele der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika wirken insulinabhängig und beeinflussen selten mehr als einzelne metabolische Parameter günstig.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).</p>	12.11.2012	A, B, C, D <sup>1</sup>
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

<sup>1</sup> Kodierung A: Restriktive Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit  
 Kodierung B: Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin  
 Kodierung C: Add-on-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff  
 Kodierung D: Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin (allein oder mit bis zu zwei weiteren OAD)

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	--

#### **1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive <b>Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	<b>Sulfonylharnstoff*</b>
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin</b>	<b>Sulfonylharnstoff+Metformin*</b>
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff</b>	<b>Metformin+Sulfonylharnstoff*</b>
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Insulin (allein oder bis zu zwei weiteren OAD)</b>	<b>Metformin+Humaninsulin</b>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Zusätzlich wurde im Einklang mit der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-35 vom 20.12.2011 für diejenigen Patienten, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet und für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist, ein Vergleich mit einer alternativen oralen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren) durchgeführt.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2011-B-35) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 20.12.2011 wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Dapagliflozin wie folgt festgelegt:

- Anwendungsgebiet A: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
- Anwendungsgebiet B: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)+Metformin
- Anwendungsgebiet C: Metformin+Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
- Anwendungsgebiet D: Metformin+Humaninsulin

Begründet wurde die Festlegung der Vergleichstherapien mit dem nachgewiesenen Langzeitnutzen bei günstigen Kosten. Im Anwendungsgebiet D wurde die Vergleichstherapie unabhängig davon, ob Dapagliflozin in Kombination mit Insulin alleine oder in Kombination mit Insulin und bis zu 2 weiteren OAD angewendet wird, festgelegt als Insulin+Metformin. Der Vergleich in Modul 4 D wurde gemäß Label für zwei Teilpopulationen durchgeführt (Kombination mit Insulin alleine sowie Kombination mit Insulin+OAD).

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca (BMS / AZ) folgt in diesem Dossier den Vorschlägen des G-BA zur Vergleichstherapie, wenngleich die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie einigen Limitationen unterliegt. So wird z. B. die Kombination von Glibenclamid und Metformin wegen des unklaren Sicherheitsrisikos bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kritisch diskutiert.

In den Anwendungsgebieten A, B und C wird Glipizid, ein Sulfonylharnstoff (SU), dessen Zulassung in Deutschland laut AMIS-Datenbank im Jahr 2007 erloschen ist, in den Vergleichen ebenfalls berücksichtigt. Dies wird wie folgt begründet:

- Glipizid ist ein weltweit, darunter auch im europäischen Raum (z. B. Frankreich, Belgien, Portugal, Spanien, UK) und den USA, zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassener und eingesetzter SU.
- Die Zulassung von Glipizid in Deutschland ist am 10.10.2007 automatisch erloschen, da das vertreibende pharmazeutische Unternehmen keine Verlängerung beantragt hat.
- Glipizid (plus Metformin) wurde in einer großen, multizentrischen, international durchgeführten direkten Vergleichsstudie der Phase III (Studie D1690C00004) mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin verglichen. Gemäß § 5 Abs. 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Der Vergleich mit Glipizid wurde bei der Studienplanung der Studie D1690C00004 mit der *European Medicines Agency* (EMA) abgestimmt, und die Studie wurde auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewilligt. Die Studie startete im September 2007 (EUDRACT Nummer 23. September 2007), also zu einem Zeitpunkt zu dem eine gültige Zulassung von Glipizid auch in Deutschland vorlag. Zu diesem Zeitpunkt war die Studienmedikation Glipizid bereits fertiggestellt d. h. verblindet und etikettiert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Glimepirid wurde mit Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, zusammen mit Glipizid sowie weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der SU eingruppiert (Bundesanzeiger 2006). Dieser Beschluss ist aktuell in Kraft. Damit hat der G-BA für Glipizid und Glimepirid eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit festgestellt. Der G-BA erläutert in seiner Presseinformation vom 16.11.2005 weitergehend, dass mit den Beschlüssen vom 15.11.2005 patentgeschützte Arzneimittel in bereits existierende Festbetragsgruppen eingeordnet worden seien, die keine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen (NW), mit sich brächten.
- Im vorliegenden Dossier (Modul 3 B) wurde zusätzlich mittels einer systematischen Literaturrecherche der Nachweis erbracht, dass die SU Glibenclamid und Glipizid hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind.
- Dies korrespondiert mit einer früheren Feststellung des G-BA; dieser hat in den tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 4 bzgl. Therapiehinweis zu Sitagliptin (vom 10. April 2008) die Vergleichbarkeit von Glipizid und Glibenclamid konstatiert (Zitat aus dem Beschluss in den tragenden Gründen, S. 24: *„Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist...“*).

Bei der Darstellung der klinischen Evidenz wurden alle drei SU berücksichtigt, während für die Kostenkalkulation nur Glibenclamid und Glimepirid herangezogen wurden.

Für Patientengruppen, für die die Behandlung mit SU oder Metformin nicht infrage kommt und für die andererseits eine Behandlung mit Insulin noch nicht angezeigt ist, ist ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie weder sinnvoll noch möglich. Vor dem Hintergrund verschiedener verfügbarer Alternativen wurde daher in den Anwendungsgebieten A, B und C zusätzlich die Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DPP-4i) Monotherapie sowie die Kombinationsbehandlung mit Metformin+DPP-4i bzw. SU+DPP-4i als alternative Vergleichstherapie herangezogen. DPP-4i („Gliptine“) weisen eine zuverlässige antihyperglykämische Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gewichtsneutralität und guter Verträglichkeit auf; sie sind somit zweckmäßig und werden auch in den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) als mögliche Behandlungsoption empfohlen. Der G-BA selbst sieht in seinem im Dezember 2010 zur Anhörung gestellten Therapiehinweis-Entwurf zu den Gliptinen einen therapierelevanten Vorteil der DPP-4i im Vergleich zu den SU hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten. Zudem haben sich DPP-4i mittlerweile nachhaltig in der Versorgungspraxis bewährt, denn sie stellen die am häufigsten verordnete Alternative zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und unterliegen keinerlei regelhaften Verordnungseinschränkungen (wie etwa Glitazone und Glinide).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Anmerkung: Zur Operationalisierung des Endpunkts „Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ siehe Abschnitt 4.2.5.2 der jeweiligen Module 4.

### **Kodierung A: Restriktive Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit**

Die Ergebnisse zum medizinischen **Zusatznutzen** basieren auf adjustierten indirekten Vergleichen zwischen Dapagliflozin in empfohlener Dosis von 10 mg (Studie MB102013) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie SU (5 Studien) in der Zielpopulation. Die Verfügbarkeit von Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie war insgesamt sehr begrenzt.

Im **Langzeitvergleich** (bis zu 2 Jahre) waren keine relevanten Unterschiede bei der Blutzuckerkontrolle ersichtlich, während sich im ersten Jahr unter Dapagliflozin im Vergleich zu SU, eine in beträchtlichem Ausmaß und auch statistisch signifikant niedrigere Hypoglykämierate zeigte (OR [95%-KI]: 0,01 [0,00;0,06]). Im zweiten Jahr trat im Dapagliflozin-Arm gar keine Hypoglykämie auf, während 26,7% der Patienten unter SU und 1,6% unter einer Diät über eine Hypoglykämie berichteten (OR [95%-KI]: 0,07 [0,02;0,19]). Damit ergibt sich für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung der **langfristigen** Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ ein Zusatznutzen für Dapagliflozin vs. SU.

Das Gewicht der Patienten unter SU-Behandlung nahm über die Dauer der Studie stetig zu. Unter Glibenclamid kam es im Vergleich zum Diät-Arm zu einer Gewichtszunahme von ca. +4 kg, während nach 2 Jahren unter Dapagliflozin eine Gewichtsreduzierung um -3,51 kg im Vergleich zu Placebo zu beobachten war. Dieser Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts von mehr als 7 kg bestätigt den Zusatznutzen von Dapagliflozin in der Langzeitmonotherapie gegenüber SU.

In der **Kurzzeitbetrachtung** (24 Wochen [W]) ergab sich bei dem Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ kein Zusatznutzen für eine der beiden Therapien. Der Vergleich der Blutzuckerkontrolle mit zwei der drei betrachteten Kurzzeitstudien ergab einen Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie. Unter Dapagliflozin traten in allen Fällen seltener Hypoglykämien auf. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant (OR [95%-KI] 0,11 [0,02;0,84]). In der einzigen



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kurzzeitstudie, welche schwere Hypoglykämien berichtete zeigte sich, dass die Zahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien unter SU deutlich höher war als unter Placebo (6,3% vs. 0,6%; OR [95%-KI]: 10,67 [1,35; 84,33]), während in der Dapagliflozin-Studie gar keine schweren Hypoglykämien auftraten.

Der indirekte Vergleich mit der Studie MB102013 ergab eine signifikant größere Gewichtsreduktion unter der Dapagliflozin-Behandlung im Vergleich zur Behandlung mit SU (MWD [95%-KI] -3,67 kg [-5,05;-2,29]).

Hinsichtlich der Endpunkte „Blutdrucksenkung“ und „unerwünschte Ereignisse (UE)“ (Gesamtrate, schwerwiegende [SUE] sowie zum Studienabbruch führende Ereignisse) zeigten sich zwischen der Behandlung mit Dapagliflozin und der Behandlung mit SU keine signifikanten Unterschiede.

Mit Blick auf die Patienten, für welche weder die Behandlung mit SU noch die Anwendung von Insulin angezeigt ist, wurde ein weiterer indirekter Vergleich herangezogen, um Unterschiede zwischen der Dapagliflozin Monotherapie (Studie MB102013) und der DPP-4i Monotherapie (12 Studien) festzustellen (siehe Abschnitt 1.4). Es wurde sowohl ein Vergleich zur Gruppe der DPP4-i wie auch zur Leitsubstanz Sitagliptin (jeweils in Kombination mit SU) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Dapagliflozin zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion führt als die Behandlung mit DPP-4i (MWD [95%-KI]: -1,62 kg [-2,74;-0,50]) vs. DPP-4i als Gruppe bzw. -1,58 kg [-2,70;-0,46] vs. Sitagliptin). Für die Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“, „Hypoglykämien“, und „unerwünschte Ereignisse“ gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Blutdrucksenkung konnte aufgrund mangelnder Daten für die Vergleichstherapie nicht durchgeführt werden.

### **Kodierung B: Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin**

Die Ergebnisse zum medizinischen **Zusatznutzen** in der Zielpopulation basieren auf dem direkten Vergleich von Dapagliflozin in der empfohlenen Dosis von 10 mg in Kombination mit Metformin mit der Kombination Metformin+SU in einem RCT der Phase III (D1690C00004).

Für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ ergab sich ein Zusatznutzen für Dapagliflozin. Die Blutzuckerkontrolle unterschied sich nach 52 W zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht. Nach 104 W zeigte sich ein statistisch signifikanter, allerdings klinisch nicht relevanter Unterschied zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -0,19% [-0,34;-0,03]). Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle traten unter Metformin+SU nach 52 und 104 W statistisch signifikant häufiger auf (OR [95%-KI]: 0,08 [0,01;0,59] / 0,65 [0,44;0,97]). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie war unter Metformin+Dapagliflozin sowohl nach 52 als auch nach 104 W signifikant geringer (OR [95%-KI], 0,05 [0,03;0,09]) / OR [95%-KI], 0,05 [0,03;0,09]) als unter Metformin+SU.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beim Gewicht zeigte sich zu beiden Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -5,02 kg [-5,57;-4,48] / -5,38 kg [-6,07;-4,68]). Der Anteil der Patienten, die nach 52 W  $\geq 5\%$  Gewicht verloren hatten, lag unter Metformin+SU bei 2,6% und in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe bei 36,6% (OR [95%-KI]: 22,01 [10,93;44,33]). Auch nach 104 W war der Unterschied signifikant (OR [95%-KI]: 13,10 [6,45;26,60]).

Für den Endpunkt „Therapiezufriedenheit“ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Der systolische Blutdruck konnte unter Metformin+Dapagliflozin sowohl nach 52 als auch nach 104 W statistisch signifikant stärker gesenkt werden (MWD [95%-KI]: -5,3 mmHg [-7,1;-3,6] / -4,46 mmHg; [-6,67;-2,26]) als unter Metformin+SU.

Bei der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate, schwerwiegende, zum Studienabbruch führende, kardiale Ereignisse) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Patientenzahl mit Anzeichen für Genital- bzw. Harnwegsinfektionen war unter Metformin+Dapagliflozin nach 104 W statistisch signifikant größer als unter Metformin+SU (OR [95%-KI]: Anzeichen für Genitalinfektion: 6,67 [3,32;13,37], Anzeichen für Harnwegsinfektion: 1,76 [1,10;2,81]). Die Intensität der Symptome war mild bis moderat, sie sprachen auf die gängigen Therapieoptionen gut an und führten selten zum Abbruch der Studientherapie.

Mit Blick auf die Patienten, für welche weder die Behandlung mit SU noch die Anwendung von Insulin angezeigt ist, wurde zusätzlich ein Vergleich von Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+DPP-4i durchgeführt (siehe Abschnitt 1.4). Da direkte Vergleichsstudien hierzu nicht vorliegen, wurde im Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier eine Netzwerk-Meta-Analyse (MTC) durchgeführt, um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen.

Die MTC zeigte gegenüber Metformin+DPP-4i sowohl nach 24 als auch nach 52 W eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion unter Metformin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -2,37 kg [-2,98;-1,77] / -2,74 kg [-5,35;-0,10]). Bezüglich der anderen Endpunkte (Blutzuckerkontrolle, Hypoglykämien, Blutdrucksenkung, UE) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **Kodierung C: Add-on-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff**

Die Ergebnisse zum **Zusatznutzen** basieren auf einem adjustierten indirekten Vergleich zwischen SU+Dapagliflozin in der empfohlenen Dosis von 10 mg (Studie D1690C00005) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie SU+Metformin (2 Studien) in der Zielpopulation nach 24 W.

Für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ ergab sich kein Zusatznutzen für eine der beiden Therapien. Für die Blutzuckerkontrolle zeigte der Vergleich mit einer der Studien keinen signifikanten Unterschied und der Vergleich mit der anderen Studie einen signifikanten Vorteil zugunsten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Vergleichstherapie (MWD [95%-KI]: 1,14% [0,79;1,49]). Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ konnten ausreichende Daten aus einer Studie mit SU+Metformin herangezogen werden. Der Vergleich zeigte, dass Patienten, die mit SU+Dapagliflozin behandelt wurden, eine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion (MWD [95%-KI]: -2,55 [-3,41;-1,69]) erzielten, als Patienten, die auf Metformin zusätzlich zu SU eingestellt wurden.

Der Vergleich für den Endpunkt „Blutdrucksenkung“ war ebenfalls mit Daten aus einer Studie möglich und zeigte, dass Patienten, die mit SU+Dapagliflozin behandelt wurden, eine statistisch signifikant größere systolische Blutdrucksenkung (MWD [95%-KI]: -4,84 mmHg [-7,66;-2,02]) erzielten als Patienten, die mit SU+Metformin behandelt wurden.

Für die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate, schwerwiegende sowie zum Studienabbruch führende Ereignisse) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SU+Dapagliflozin und SU+Metformin.

Mit Blick auf die Patienten, für welche weder die Behandlung mit Metformin noch die Anwendung von Insulin angezeigt ist, wurde ein weiterer indirekter Vergleich herangezogen, um Unterschiede zwischen der Kombination von SU+Dapagliflozin (Studie D1690C00005) und der Kombination SU+DPP-4i (5 Studien) festzustellen (siehe Abschnitt 1.4). Es wurde sowohl ein Vergleich zur Gruppe der DPP4-i wie auch zur Leitsubstanz Sitagliptin (jeweils in Kombination mit SU) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination SU+Dapagliflozin zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion führt als die Behandlung mit SU+DPP-4i (MWD [95%-KI]: -2,36 [-3,14;-1,58]) vs. DPP-4i als Gruppe bzw. -2,82 kg [-3,98;-1,66] vs. Sitagliptin). Für die Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“, „Hypoglykämien“, und „unerwünschte Ereignisse“ gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Blutdrucksenkung konnte aufgrund mangelnder Daten für die Vergleichstherapie nicht durchgeführt werden.

#### **Kodierung D: Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin**

Der **Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin wurde in der Zielpopulation für 2 Teilpopulationen (D1 und D2), der Studie D1690C00006 (S006) nach 24, 48 und 104 W bzw. den Studien D1690C00018 und D1690C00019 (S018/019, gepoolt) nach 24 und 52 W für die Dosis 10 mg Dapagliflozin geprüft. Die Patienten mit Insulindosiserhöhung wurden mit berücksichtigt:

1. *Add-on-Kombination* mit Insulin und 1-2 weiteren OAD (D1)
2. *Add-on-Kombination* nur mit Insulin (D2)

Bei signifikanten Ergebnissen zu mehreren Zeitpunkten sind die Effektmaße nur für den letzten Zeitpunkt angegeben.

Blutzuckerkontrolle:

- D1 und D2 zu allen Zeitpunkten signifikant zugunsten von Dapagliflozin
  - o S006 (MWD [95%-KI]: -0,43% [-0,75;-0,12] D1 / -0,45% [-0,78;-0,12] D2)
  - o S018/019 (MWD [95%-KI]: -0,51% [-0,69;-0,34] D1 / -0,46% [-0,73;-0,20] D2).

Studienabbrüche aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle sowie Insulindosiserhöhung:

- D1 zu allen Zeitpunkten; D2 nach 104 W signifikant zugunsten von Dapagliflozin
  - o S006 (OR [95%-KI]: 0,49 [0,25;0,99]) D1 / 0,38 [0,18;0,81] 104W D2)
  - o S018/019 (OR [95%-KI]: 0,24 [0,16;0,38] D1 / 0,32 [0,18;0,57] D2)

Hypoglykämieraten waren in S006 weder in D1 noch in D2 signifikant unterschiedlich. Für D1 gab es in S018/019 nach 24, nicht aber nach 52 W einen signifikanten Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie (OR [95%-KI]: 1,64 [1,02;2,63]).

Mittlere Gewichtsveränderung:

- D1 und D2 zu allen Zeitpunkten signifikant zugunsten von Dapagliflozin
  - o S006 (MWD [95%-KI]: -2,69 kg [-4,28;-1,11] D1 / -1,67 kg [-3,29;-0,05] D2)
  - o S018/019 (MWD [95%-KI]: -1,89 kg [-2,69;-1,09] D1 / -2,18 kg [-3,45;-0,90] D2)

Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  signifikant zugunsten von Dapagliflozin:

- D1 nach 24 W:
  - o S018/019 (OR [95%-KI]: 3,14 [1,47;6,71])
- D2 zu allen Zeitpunkten:
  - o S018/019 (OR [95%-KI]: 2,66 [1,25;5,66])

Reduktion des systolischen Blutdrucks signifikant zugunsten von Dapagliflozin:

- D1 nach 48 W in S006 und zu allen Zeitpunkten in S018/019:
  - o S006 (MWD [95%-KI]: -5,49 mmHg [-9,87;-1,11])
  - o S018/019 (MWD [95%-KI]: -3,74 mmHg [-6,33;-1,16])

Reduktion des diastolischen Blutdrucks signifikant zugunsten von Dapagliflozin:

- D1 nach 48 W in S006 und nach 52 W in S018/019:
  - o S006 (MWD [95%-KI]: -2,92 mmHg [-5,44;-0,41])
  - o S018/019 (MWD [95%-KI]: -2,24 mmHg [-4,04;-0,44])
- D2 nach 48 und 104 W in S006:
  - o S006 (MWD [95%-KI]: -3,67 mmHg [-6,57;-0,76])

Insulindosisreduktion:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- D1 zu allen Zeitpunkten und D2 nach 48 und 104 W signifikant zugunsten von Dapagliflozin
  - o S006 (MWD [95%-KI]: -13,63 IU/Tag [-23,90;-3,37] D1 / -18,74 IU/Tag [-30,22;-7,27] D2). Klinisch relevant bei D2: (SMWD [95%-KI] -0,69 [-1,13;-0,25]).
  - o S018/019 (MWD [95%-KI]: -5,3 IU/Tag [-8,9;-1,7]) D1 / -6,6 IU/Tag [-12,2;-1,0] D2)

Insulindosisreduzierung  $\geq 10\%$ :

- D2 nach 104 W in S006 signifikant zugunsten von Dapagliflozin
  - o S006 (OR [95%-KI]: 3,48 [1,07;11,31] D2) zugunsten von Dapagliflozin

Die Häufigkeit von SUE, zum Studienabbruch führender sowie kardialer UE unterschied sich nicht signifikant zwischen den Vergleichsgruppen. Für D1 unterschied sich die Gesamtrate der UE ebenfalls nicht signifikant. Für D2 war die Gesamtrate der UE in S006 nach 104 W statistisch signifikant geringer unter Dapagliflozin (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16;0,93,]), in S018/019 war sie nach 52 W im Vergleichsarm niedriger (OR [95%-KI]: 2,15 [1,08;4,27]).

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive <b>Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Ja
B*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin</b>	Ja
C*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff</b>	Ja
D*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Insulin (allein oder bis zu zwei weiteren OAD)</b>	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p> <p>* Für Patienten-Untergruppen, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, bzw. eine Insulindosiserhöhung vermieden werden soll, ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht. Für die Anwendungsgebiete A, B und C wurde für diese Patientengruppen in den jeweiligen Kodierungen ein Vergleich gegen die alternative Vergleichstherapie (DPP-4i) durchgeführt.</p>		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Grundlagen zur Bewertung des Zusatznutzens**

Im Folgenden werden die in den Zulassungsstudien gewählten Endpunkte näher charakterisiert, und deren Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nach §35a SGB V zusammenfassend begründet. Gemäß relevanter aktueller Therapieleitlinien (z. B. der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AKDÄ], der *European Association for the Study of Diabetes / American Diabetes Association*) sind wichtige Therapieziele einer antiglykämischen Behandlung eine individuelle Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr. T2D ist eine multifaktorielle Erkrankung, sodass die Blutzuckersenkung nicht das alleinige Therapieziel ist. Zusätzlich sind gemäß den Leitlinien die Einstellung des Fettstoffwechsels, Gewichts und Blutdrucks wichtig. Während HbA1c mit dem Langzeitschäden mikrovaskulärer Ursache korreliert, ist das makrovaskuläre Risiko multifaktoriell bedingt. Dabei wirken die einzelnen Risikofaktoren additiv auf den Verlauf, und makro- und mikrovaskuläre Schäden verstärken sich wechselseitig. Das kardiovaskuläre Risiko kann durch eine konsequente multifaktorielle Therapie gesenkt werden. Viele der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika wirken insulinabhängig und beeinflussen einzelne metabolische Parameter (z. B. Gewicht) ungünstig.

**Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr:**

Bei vielfältigen Konstellationen können die Patienten einem erhöhten Hypoglykämie Risiko ausgesetzt sein (z. B. bestimmte Medikamente, höheres Alter, unregelmäßige Lebensweise etc.). Mehrere große Studien wie VADT und ACCORD berichteten, dass Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Episoden darstellen, die auch zum Tod führen können. Durch Bewusstseinsstörungen können sie zu Unfällen und damit zu schwerwiegenden Folgen für den Patienten selbst und Dritte führen. Es ist hier somit eine Patientenrelevanz durch den Einfluss auf die krankheitsbedingte Morbidität (weniger zu erwartende mikrovaskuläre Langzeitschäden im Vergleich zu Placebo in Folge HbA1c-Reduktion) unter Vermeidung relevanter Nebenwirkungen und deren Folgen (kardiovaskulärer Episoden, Unfälle durch Hypoglykämien) gegeben.

**Gewichtsreduktion und Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme:**

Fettleibigkeit erhöht genauso wie Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D beiträgt. Dies hat eine zusätzliche Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zur Folge. Gewichtsreduktion stellt daher zusammen mit Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage der Diabetestherapie dar. Die Patientenrelevanz ist somit durch eine Verringerung der Folgekomplikationen gegeben.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Eine auf Insulin basierte Therapie, wie Sulfonylharnstoffe und Insulinersatztherapie, verursacht Gewichtserhöhungen. Wie erwähnt ist die Gewichtsreduktion ein wichtiges Therapieziel. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme steht der Erreichung dieses Therapieziels entgegen, weil sie die Patienten in ihrem Bemühen, ihre Lebensweise nachhaltig umzustellen, demotiviert. Es ist hier somit auch eine direkte Patientenrelevanz durch Vermeidung relevanter Nebenwirkungen gegeben.

**Blutdrucksenkung**

Hypertonie gilt als einer der stärksten prognostischen Faktoren für zerebro- und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei T2D, sodass eine Senkung des Blutdrucks das kardiovaskuläre Risiko senkt. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Auftreten kardialer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse. Somit ist Blutdrucksenkung ein valider Surrogatparameter für die krankheitsbedingte Morbidität (Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen).

**Ausblick**

Dapagliflozin führt insulinunabhängig, über vermehrte Glukoseausscheidung, zu Kalorienentzug und anhaltender Blutzucker- und Gewichtsreduktion. Zusammen mit der zusätzlichen Blutdrucksenkung weist Dapagliflozin ein Wirkprofil auf, welches das kardiovaskuläre Risiko senken sollte. In der Meta-Analyse kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) aller Phase IIb und III Studien, welche verblindet unabhängig adjudiziert wurden, zeigt sich ein positiver Trend für Dapagliflozin. Eine große Phase III Outcome-Studie ist geplant und sollte in Kürze beginnen.

**Hinweis:** Im Folgenden werden zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Hinblick auf dessen Wahrscheinlichkeit in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (v4.0) die Begrifflichkeiten „Beleg“, „Hinweis“ und „Anhaltspunkt“ verwendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes erfolgte in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung vom 4.10.2011 vorgeschlagenen Vorgehensweise.

**Kodierung A: Restriktive Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit**

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin wurde ermittelt durch einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs der Evidenzstufe 1b gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie SU.

Für den Endpunkt „Gewichtsveränderung“ und „Langzeit-Hypoglykämievermeidung“ kann für Dapagliflozin ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- Dapagliflozin eine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion bewirkt als SU. Diese Gewichtsreduktion erfolgt vor allem durch eine Reduktion von Körperfettmasse und sowohl bei viszeralem als auch subkutanem Fettgewebe. In der Kurzzeitbetrachtung zeigte sich eine statistisch signifikante Gewichtsreduktion von -3,67 kg. Damit liegt ein Hinweis auf eine Verringerung der nicht



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegenden Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und ein somit geringer Zusatznutzen vor. In der Langzeitbetrachtung zeigte sich eine beträchtliche Gewichtsreduktion (MWD >5 kg); aufgrund unsicherer Quantifizierung wurde die Bewertung des Zusatznutzens nicht höher klassifiziert.

- Dapagliflozin verursacht in der Langzeittherapie statistisch signifikant weniger Hypoglykämien als SU (ARR von 38,5% im 1. und 25,1% im 2. Jahr). Die Langzeit-Hypoglykämiereduktion ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen. Aufgrund einer unsicheren Quantifizierung des „Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle“ zum Zeitpunkt 1 bzw. 2 Jahre aus der UKPDS Studie ergibt sich für die Aussagekraft ein Anhaltspunkt.

Aus der gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ lässt sich für die Kurzzeitstudien kein Zusatznutzen für Dapagliflozin ableiten. Bezüglich des Blutdrucks und des Auftretens unerwünschter Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Dapagliflozin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aufgrund der methodischen Unsicherheit der Langzeitbetrachtung wird der Zusatznutzen nicht höher klassifiziert, sodass sich in der Gesamtbetrachtung ein – **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

Wenn die SU-Monotherapie nicht indiziert ist, ist die amtlich zugelassene Therapie mit Dapagliflozin, sofern keine Kontraindikation gegen diese vorliegt, per se zweckmäßiger als SU. Im Vergleich zur hier adressierten zweckmäßigen Vergleichstherapie profitiert diese Teilpopulation somit in zweifacher Hinsicht von Dapagliflozin, da der beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von SU erhöht ist.

Da jedoch für die Behandlung dieser Teilpopulation weitere Alternativen verfügbar sind, wurde zusätzlich ein Vergleich von Dapagliflozin mit DPP-4i durchgeführt. DPP-4i kommen nach unserer Einschätzung am ehesten als alternative orale Vergleichstherapie in Frage, insbes. bei Patienten, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zeigen für Dapagliflozin eine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion. Insgesamt ergibt sich damit in der Monotherapie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Dapagliflozin gegenüber DPP-4i.

### **Kodierung B: Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin**

Der Zusatznutzen der Kombination von Metformin+Dapagliflozin wurde nachgewiesen mittels einer direkten, randomisierten Vergleichsstudie gegen Metformin+SU (Evidenzstufe 1b).

Für die Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“, „Gewichtsveränderung“ und „Blutdrucksenkung“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- bei gleichzeitiger effektiver Blutzuckerkontrolle die Hypoglykämierate unter Metformin+Dapagliflozin statistisch signifikant seltener (ARR 44,2% nach 2 Jahren) ist. Die adäquate Langzeitblutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämievermeidung ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch Metformin+Dapagliflozin, sodass sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.
- Metformin+Dapagliflozin eine für den Patienten relevante (MWD >5 kg), Gewichtsreduktion bewirkt als die Vergleichstherapie (v. a. durch Reduktion von Körperfettmasse, viszeralem und subkutanem Fettgewebe). Die nachhaltige Gewichtsreduktion unter Metformin+Dapagliflozin stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar und trägt zur erfolgreichen Diabetestherapie bei. Auch durch das bedeutsam häufigere Auftreten klinisch relevanter Gewichtsreduktionen (>5%) ergibt sich für Metformin+Dapagliflozin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- der systolische Blutdruck unter Metformin+Dapagliflozin stärker gesenkt wird, was eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome darstellt, sodass sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

Trotz des häufigeren Auftretens von Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen liegt kein Hinweis auf einen höheren Gesamtschaden durch eine Behandlung mit Dapagliflozin vor, da sich die Gesamthäufigkeit der UE (ohne Hypoglykämien) zwischen den beiden Behandlungsoptionen nicht unterscheidet. Die Häufigkeiten von SUE bzw. der Studienabbrüche aufgrund eines UE waren unter Dapagliflozin nicht größer als unter der Vergleichstherapie.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Metformin+Dapagliflozin gegenüber Metformin+SU.

Wenn SU wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten (insbes. bei erhöhter Hypoglykämiegefährdung oder bei massivem Übergewicht) nicht indiziert ist, ist die amtlich zugelassene Therapie mit Dapagliflozin, sofern keine Kontraindikation gegen diese vorliegt, per se zweckmäßiger als SU. Im Vergleich zur hier adressierten zweckmäßigen Vergleichstherapie profitiert diese Teilpopulation somit in zweifacher Hinsicht von Dapagliflozin, da der beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von SU erhöht ist.

Da jedoch für die Behandlung dieser Teilpopulation weitere Alternativen verfügbar sind, wurde zusätzlich ein Vergleich von Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+DPP-4i durchgeführt. DPP-4i kommen nach unserer Einschätzung am ehesten als alternative orale Vergleichstherapie in Frage, insbes. bei Patienten, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Die Ergebnisse der MTC zeigten für Metformin+Dapagliflozin eine signifikant stärkere Gewichtsreduktion, woraus ein

**Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Metformin+DPP-4i abgeleitet wird.

### **Kodierung C: Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff**

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population ist die Kombinationsbehandlung mit SU und Metformin. Auch wenn BMS / AZ in diesem Dossier der Festlegung des G-BA folgt, gilt es zu berücksichtigen, dass Dapagliflozin – zum jetzigen Zeitpunkt – in der Therapiesequenz nach Metformin einzuordnen ist.

Der Zusatznutzen von SU+Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie SU+Metformin wurde durch einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCT der Evidenzstufe 1b nachgewiesen.

Für die Endpunkte „Gewichtsveränderung“ und „Blutdrucksenkung“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- die Kombination von SU+Dapagliflozin eine größere Gewichtsreduktion bewirkt als die Vergleichstherapie (v. a. durch Reduktion von Körperfettmasse, viszeralem und subkutanem Fettgewebe). Die signifikante Gewichtsreduktion von -2,55 kg trägt zur erfolgreichen Diabetestherapie bei, wie in Kodierung B erläutert. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor, sodass sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Behandlung mit SU+Dapagliflozin ergibt.
- der systolische Blutdruck unter SU+Dapagliflozin stärker gesenkt wird (MWD: -4,84 mmHg), was eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome darstellt, sodass sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ergibt.

Aus der gemeinsamen Betrachtung der Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ lässt sich kein Zusatznutzen ableiten. Bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Wenn die Kombinationsbehandlung mit SU+Metformin nicht indiziert ist, ist die amtlich zugelassene Therapie mit Dapagliflozin, sofern keine Kontraindikation gegen diese vorliegt, per se zweckmäßiger als Metformin. Im Vergleich zur hier adressierten zweckmäßigen Vergleichstherapie profitiert diese Teilpopulation somit in zweifacher Hinsicht von Dapagliflozin, da der beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Metformin erhöht ist.

Da jedoch für die Behandlung dieser Teilpopulation weitere Alternativen verfügbar sind, wurde zusätzlich ein Vergleich von SU+Dapagliflozin mit SU+DPP-4i durchgeführt. DPP-4i kommen nach unserer Einschätzung am ehesten als alternative orale Vergleichstherapie in Frage, insbes. bei Patienten, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches

zeigen für SU+Dapagliflozin eine statistisch signifikant größere Gewichtsreduktion. Insgesamt ergibt sich damit in der Kombinationstherapie mit einem SU ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von SU+Dapagliflozin gegenüber SU+DPP-4i.

### **Kodierung D: Add-on-Kombinationstherapie mit Insulin**

Die hier vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie ist Insulin+Metformin. Auch wenn BMS / AZ diese Vergleichstherapie akzeptiert, ist zu berücksichtigen, dass Dapagliflozin zum jetzigen Zeitpunkt in der Therapiesequenz nach Metformin einzuordnen ist.

„Insulin, das sich nicht um Sonst wegen seiner anabolen Wirkung auf der Liste der Welt Anti-Doping Agentur der verbotenen Substanzen befindet, hat aufgrund starker Gewichtszunahme seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Die Vorteile der Kombinationstherapie beim T2D sind abhängig vom jeweils verwendeten OAD und können in einer Einsparung der Insulindosis und der Vermeidung einer Gewichtszunahme mit erhöhter Insulinresistenz bestehen. Eine Eskalation der Insulindosis dagegen steht einer erfolgreichen Gewichtsabnahme beim T2D im Wege.

Der Bedarf für höhere Insulindosierungen, häufigere Applikationen und Blutglukosemessungen hat Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten. Dadurch ist die Insulindosiseinsparung patientenrelevant.

Der Zusatznutzen von Dapagliflozin+Insulin  $\pm \leq 2$  OAD wurde für zwei Teilpopulationen (D1 / D2) anhand dreier randomisierter Vergleichsstudien (Evidenzstufe 1b) nachgewiesen. Die Begründung für die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird in Modul 4D, Abschnitt 4.4.1. ausführlich diskutiert.

Für die Endpunkte „Gewichtsveränderung“, „Blutdrucksenkung“ und „Reduktion der täglichen Insulindosis“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- für D1 und D2 unter Dapagliflozin das Gewicht effizienter reduziert wird als unter der Vergleichstherapie. In S018/019 wurde unter Dapagliflozin bei signifikant mehr Patienten eine Gewichtsreduktion  $\geq 5\%$  nachgewiesen. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Es ergibt sich ein Beleg (für D1) / Hinweis (für D2) auf einen geringen Zusatznutzen.
- für D1 der systolische und der diastolische Blutdruck und für D2 der diastolische Blutdruck unter Dapagliflozin stärker gesenkt wird als durch die Vergleichstherapie. Dies stellt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome dar. Es ergibt sich insgesamt ein Hinweis (D1) / Anhaltspunkt (D2) auf einen geringen Zusatznutzen.
- Patienten benötigen unter Metformin+Insulin täglich deutlich mehr Insulin zur Blutzuckereinstellung als unter Dapagliflozin+Insulin. Die häufigere Applikationen und Blutglukosemessungen hat Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und Lebensqualität des Patienten. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome vor und es ergibt sich ein Beleg (D1) / Hinweis (D2) auf einen geringen Zusatznutzen durch die Insulindosiseinsparung.

Für die Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“ lässt sich für Dapagliflozin kein Zusatznutzen ableiten. Trotz des häufigeren Auftretens von Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen liegt kein erhöhter Gesamtschaden vor, da sich die Gesamtrate der UE nicht unterscheidet (D1) bzw. sich die Unterschiede gegenseitig aufheben (D2). Die Häufigkeit von SUE, zum Studienabbruch führender sowie kardialer UEs war für die verschiedenen Therapieformen vergleichbar.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein **Beleg (D1) bzw. Hinweis (D2) auf einen geringen Zusatznutzen.**

Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist oder die bereits Metformin+Insulin erhalten, aber bei denen eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll, können mit Dapagliflozin+Insulin eine zweckmäßige alternative orale Behandlung erhalten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### **Anwendungsgebiet A:**

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Dapagliflozin als Monotherapie sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird.

### **Anwendungsgebiet B**

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

### **Anwendungsgebiet C**

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer SU-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

### **Anwendungsgebiet D**

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin mit oder ohne bis zu zwei weiteren OAD, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

In allen Anwendungsgebieten wurden unter Beachtung der Angaben in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) die Zielpopulationen zusätzlich eingeschränkt auf erwachsene Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einer Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

In Deutschland leben derzeit ca. 5,5 Mio. Patienten mit T2D. Die Prävalenz ist seit Jahren ansteigend und eine Tendenzumkehr ist nicht in Sicht. Diabetes ist zusammen mit seinen multiplen Begleit- und Folgeerkrankungen zu einer der kostenintensivsten chronischen Krankheiten geworden. Nach wie vor weisen die Betroffenen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Diabetes ist heute eine der wichtigsten Ursachen für terminales Nierenversagen, Nierenersatztherapie und vaskulär bedingten Fußamputationen bzw. Erblindungen. Damit ist diese Krankheit eine besondere Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

Die derzeit verfügbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel greifen an verschiedenen Wirkorten in den Glukosestoffwechsel ein (durch Minderung der Glukoseneubildung, Minderung der Glukoseaufnahme aus der Nahrung, Steigerung der Insulinsekretion, Verlängerung der Insulinverfügbarkeit oder Insulinersatz). Die Vielfalt der T2D Therapien ist notwendig, da sie es dem Arzt ermöglicht, auf abnehmende Wirksamkeit oder Einschränkungen wie Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu reagieren und gemeinsam mit dem Patienten eine individuell geeignete Therapie auszuwählen. Da T2D eine progrediente Erkrankung ist, wird häufig eine Dosisanpassung und eine Kombination oder Umstellung der Medikation notwendig. Sollte eine Insulinersatztherapie erforderlich werden, gilt die subkutane Applikation als wenig patientenfreundlich und ist mit häufigen Blutzuckerkontrollen und Patientenschulungen verbunden.

Die häufigsten Nebenwirkungen der bislang zur Verfügung stehenden blutzuckersenkenden Arzneimittel sind Hypoglykämien, die im Extremfall zum Tode führen können (unter SU, Gliniden, Insulin), Gewichtszunahmen, was die Insulinresistenz und das kardiovaskuläre Risiko erhöht und sich negativ auf die Patientenmotivation auswirkt (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen) sowie gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu Therapieabbrüchen führen können (unter Metformin, Alpha-Glucosidasehemmern). Neuere Medikamente wie DPP-4i sind diesbezüglich deutlich verträglicher; greifen aber auch über das Insulin in den Glukosestoffwechsel ein.

Weiterhin gilt, dass T2D eine multifaktorielle Erkrankung ist, sodass die Blutzuckersenkung nicht das alleinige Therapieziel ist. Zusätzlich sind Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichts und des Blutdrucks wichtig und dienen zusammen mit der glykämischen Kontrolle der Prävention makrovaskulärer und mikrovaskulärer Komplikationen.

Dapagliflozin ist ein Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus, welcher den Blutzuckerspiegel Insulin-unabhängig senkt und zum Kalorienverlust führt, ohne dabei selbst die Hypoglykämiegefahr zu erhöhen. Gleichzeitig sind eine Gewichtsabnahme sowie eine Blutdrucksenkung als positive Nebeneffekte festzustellen. Dapagliflozin stellt damit eine sinnvolle Ergänzung der T2D Therapiepalette dar, insbesondere dort, wo die altbewährten Arzneimittel an ihre Grenzen gelangen:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In den Anwendungsgebieten A und B sind vom G-BA jeweils SU als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Neben deren zuvor bereits beschriebenen Nebenwirkungen zeigen sie einen vergleichsweise schnellen Wirkverlust. Wenn SU im individuellen Fall kontraindiziert sind oder wenn die Vorgeschichte für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko spricht, das ggf. zusätzlich auch mit erhöhten Gefahren für den Patienten selbst oder für andere verbunden ist, oder wenn die durch SU bewirkte Gewichtszunahme vermieden werden soll, muss schon heute auf therapeutische Alternativen ausgewichen werden. Gemäß im Dossier präsentierten realen Verordnungszahlen betrifft dies recht große Teile der o. g. Zielpopulationen. Als Alternative stehen, sofern Insulin noch nicht angezeigt ist, nur noch Alpha-Glucosidasehemmer, Glinide oder DPP-4i zur Auswahl; für Erstere ist in Kombination mit Metformin ein besonders hohes Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen zu erwarten. Für Glinide und Glitazone liegen negative Bewertungen des IQWiG und des G-BA vor; Letztere sind von der Verordnung ausgeschlossen. Dapagliflozin kann hier, aus den oben zusammengefassten Gründen, eine wertvolle therapeutische Alternative sein und die beschriebenen Lücken in der Versorgung schließen helfen.
- Für das Anwendungsgebiet C (*add-on* SU) ist vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin festgelegt worden. Hier gilt es zu bedenken, dass Patienten, welche zuvor eine SU-Monotherapie erhalten haben und nun eine Therapieintensivierung (z. B. mit dem Zusatz von Dapagliflozin) benötigen, in der Regel eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin aufweisen, denn sonst wären sie i. d. R. zuvor auf eine Metformin-Monotherapie eingestellt worden. Es ist daher anzunehmen, dass Metformin für zahlreiche Patienten in der Teilpopulation C nicht infrage kommt und daher auf andere Alternativen ausgewichen werden muss. Hier kommen dann Alpha-Glucosidasehemmer, Glinide, DPP-4i oder die, subkutan zu applizierenden, GLP-1a infrage. Für Glinide und Glitazone liegen negative Bewertungen des IQWiG und des G-BA vor; Letztere sind von der Verordnung ausgeschlossen; auch das GLP-1a Exenatide wird gemäß G-BA-Therapiehinweis für die hier erörterte Zielpopulation C nicht als wirtschaftliche Behandlungsoption angesehen. Dapagliflozin kann aus den oben zusammengefassten Gründen eine wertvolle therapeutische Alternative sein und die beschriebenen Lücken in der Versorgung schließen helfen.
- Im Anwendungsgebiet D (Kombination mit Insulin  $\pm \leq 2$  OAD) handelt es sich häufig um Patienten, für die eine Insulinbehandlung unvermeidlich ist. Da jedoch unter Insulin ernsthafte Nebenwirkungen auftreten können (Hypoglykämien, Gewichtszunahmen), besteht das Ziel, diese Nebenwirkungen und Risiken einer Insulinbehandlung möglichst in Grenzen zu halten. Die Vermeidung der Gewichtszunahme genießt dabei einen besonderen Stellenwert, da ein erhöhtes Körpergewicht die Insulinresistenz verstärkt, was wiederum eine Erhöhung der Insulindosis und damit eine weitere Gewichtszunahme mit sich bringt. Eine Situation, die für Patienten, welche gemäß den Grundprinzipien der T2D-Therapie in den



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

meisten Fällen Gewicht reduzieren müssten, häufig frustrierend ist und sich negativ auf den Therapieverlauf auswirken kann. Die Vorteile der Kombinationstherapie mit Dapagliflozin können in einer Gewichtsreduktion sowie der Einsparung der Insulindosis liegen. Viele OAD scheinen weniger geeignet zu sein, in Kombination mit Insulin den Blutzucker unter Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme effektiv und langanhaltend zu senken. Bisher konnten das Gewicht und die Insulindosis nur durch die additive Gabe von Metformin günstig beeinflusst werden. Dieses ist häufig schon ein Bestandteil der Therapie oder nicht immer anwendbar (z. B. bei Unverträglichkeiten).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive <b>Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	221.377 (Maximale Population)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin</b>	468.707 (Maximale Population)
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff</b>	35.889 (Maximale Population)
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Insulin (allein oder bis zu zwei weiteren OAD)</b>	D1: 94.500 (Maximale Population, Kombinationstherapie mit Insulin und bis zu zwei weiteren OAD)  D2: 75.641 (Maximale Population, Kombinationstherapie mit Insulin allein)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Restriktive Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> oder Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre alt sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Gering *	221.377
			Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist, und für die Insulin noch nicht angezeigt ist (86.700 Patienten). Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzureichend ist, stellt Dapagliflozin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Sulfonylharnstoff erhöht ist.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	<p>Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Restriktive Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)</p> <p>in der Teilpopulation mit Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoff und wo die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist</p>	<p>Erwachsene Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatinin-clearance &lt;60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre alt sind, und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden <b>und für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind</b> und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist (Teilpopulation).</p>	Gering *	86.700
			<p>Anmerkung: Teilpopulation aus der Gesamtpopulation 221.377, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelt wurde.</p>	
B	<p>Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin</b></p>	<p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	Beträchtlich *	468.707

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		bzw. Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die $\geq 75$ Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist. Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzureichend ist, stellt Dapagliflozin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Sulfonylharnstoff erhöht ist. Als alternative orale Vergleichstherapie kommen z. B. DPP-4i infrage (siehe unten).	
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinationstherapie:</b> <b>Add-on zu Metformin</b> in der Teilpopulation mit Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoff und wo die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> bzw. Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die $\geq 75$ Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden <b>und für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind</b> , und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist (Teilpopulation)	Im Vergleich zu einer alternativen Vergleichstherapie (DPP-4i):  Gering *	308.679
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinationstherapie:</b> <b>Add-on zu Sulfonylharnstoff</b>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Gering *	35.889

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		oder Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die $\geq 75$ Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Metformin therapierbar ist. Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzweckmäßig ist, stellt Dapagliflozin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Metformin erhöht ist.  Als alternative orale Vergleichstherapie kommen z. B. DPP-4i infrage (siehe unten).	
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinationstherapie:</b> <b>Add-on zu Sulfonylharnstoff</b> in der Teilpopulation mit Unverträglichkeit für Metformin und wo die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> oder Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die $\geq 75$ Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden <b>und für die Metformin nicht geeignet ist</b> und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist (Teilpopulation).	Im Vergleich zu einer alternativen Vergleichstherapie (DPP-4i):  Gering *	16.312

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D (D1)	<p>Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinations-therapie:</b></p> <p><b>Add-on zu Insulin und bis zu zwei weiteren OAD</b></p> <p>Teilpopulation D1</p>	<p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin <b>in Kombination mit bis zu zwei OAD</b> zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Kreatinin-clearance &lt;60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.</p>	Gering *	94.500
			<p>Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Metformin therapierbar ist (2.907 Patienten). Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzureichend ist, stellt Dapagliflozin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Metformin erhöht ist.</p>	
D (D2)	<p>Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinations-therapie:</b></p> <p><b>Add-on zu Insulin (ohne weitere OAD)</b></p> <p>Teilpopulation D2</p>	<p>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer <b>Insulin-Monotherapie</b> zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, Kreatinin-clearance &lt;60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.</p>	Gering *	75.641
			<p>Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Metformin therapierbar ist (26.436 Patienten). Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzureichend ist, stellt Dapagliflozin eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Metformin erhöht ist.</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>* Die Einstufungen des Zusatznutzen-Ausmaßes wurden für dieses Dossier in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 4. Oktober 2011 beschriebenen Methodik vorgenommen.</p>				



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive <b>Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 99.620)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	71.022.087
		Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 121.757)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	86.865.097
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 221.377)		<b>157.887.184</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinations-therapie:</b> <b>Add-on zu Metformin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 210.918)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  + 65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> (0,25 € für zusätzliche Leistungen sind bereits bei Forxiga <sup>®</sup> berücksichtigt)	164.260.936
		Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 257.789)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  + 65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> (0,75 € für zusätzliche Leistungen sind bereits bei Forxiga <sup>®</sup> berücksichtigt)	200.892.390
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 468.707)		<b>365.153.326</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Add-on-Kombinations-therapie:</b> Add-on zu Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 16.150)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	11.513.820
		Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 19.739)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	14.082.395
		Glibenclamid Alle Patienten der Zielpopulation (Variante 1) (Population 35.889)	+ 69,29 für <b>Glibenclamid</b> (einschl. 19,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	2.486.749
		Glimepirid Alle Patienten der Zielpopulation (Variante 2) (Population 35.889)	+ 89,96 für <b>Glimepirid</b> (einschl. 40,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	3.228.574
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Variante 1 und 2 mit 80,90% Glimepirid) (Population 35.889)		<b>28.683.100</b>
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie:</b> Add-on zu <b>Insulin und bis zu zwei</b>	<b>Dapagliflozin</b>  Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Teilpopulation D1 = 42.525 Patienten)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	30.317.348

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	<b>weiteren OAD</b> Teilpopulation D1			
		<b>Dapagliflozin</b>  Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teilpopulation D1 = 51.975 Patienten)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	37.080.524
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D1 94.500)		<b>67.397.872</b>
		<b>Insulintherapie</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D1 94.500)	738,70	69.807.150
		Alle Patienten der Zielpopulation Unterschied Insulindosis (Teilpopulation D1 94.500)	-122,73	-11.597.985
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D1 94.500)		<b>58.209.165</b>
		<b>Dapagliflozin+Insulin</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D1 94.500)		<b>125.607.038</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie:</b> <b>Add-on zu Insulin (ohne weitere OAD)</b> Teilpopulation D2	<b>Dapagliflozin</b>  Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Teilpopulation D2 = 34.038 Patienten)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	24.266.711
		<b>Dapagliflozin</b>  Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teilpopulation D2 = 41.603)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	29.680.828
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D2 75.641)		<b>53.947.539</b>
		<b>Insulintherapie</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D2 75.641)	738,70	55.876.007
		Alle Patienten der Zielpopulation Unterschied Insulindosis (Teilpopulation D2 75.641)	-78,04	-5.903.024
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D2 75.641)		<b>49.972.983</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		<b>Dapagliflozin+Insulin</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D2 75.641)		<b>103.920.522</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
781.251.170 <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Dapagliflozin. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Zum Vergleich: Der Anteil der T2D Patienten, die mit DPP-4i behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach Markteinführung der ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe lediglich 7% (hier nur berücksichtigt Patienten zwischen 18 und 74 Jahren und nur solche ohne Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika). Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Dapagliflozin einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil im dritten Jahr nach Markteinführung.

<sup>2</sup> Den hier angegebenen Kosten von Dapagliflozin stehen in den Anwendungsgebieten D1 und D2 ca. 17,5 Mio. Euro Einsparungen an Kosten für die Insulintherapie gegenüber.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive <b>Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 99.620)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	71.022.087
		Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 121.757)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	86.865.097
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 221.377)		<b>157.887.184</b>
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 210.918)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> (0,25 € für zusätzliche Leistungen sind bereits bei Forxiga <sup>®</sup> berücksichtigt)	164.260.936

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 257.789)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> (0,75 € für zusätzliche Leistungen sind bereits bei Forxiga <sup>®</sup> berücksichtigt)	200.892.390
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 468.707)		<b>365.153.326</b>
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Add-on zu Sulfonylharnstoff</b>	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 16.150)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	11.513.820
		Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 19.739)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	14.082.395
		Glibenclamid Alle Patienten der Zielpopulation	+69,29 für <b>Glibenclamid</b>	2.486.749



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		(Variante 1) (Population 35.889)	(einschl. 19,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	
		Glimepirid Alle Patienten der Zielpopulation (Variante 2) (Population 35.889)	+89,96 für <b>Glimepirid</b> (einschl. 40,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	3.228.574
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Variante 1 und 2 mit 80,90% Glimepirid) (Population 35.889)		<b>28.683.100</b>
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Add-on zu Insulin und bis zu zwei weiteren OAD</b> Teilpopulation D1	<b>Dapagliflozin</b>  Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (45% der Teilpopulation D1 = 42.525 Patienten)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	30.317.348
		<b>Dapagliflozin</b>  Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teilpopulation D1 = 51.975 Patienten)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	37.080.524
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D1 94.500)		<b>67.397.872</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		<b>Insulintherapie</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D1 94.500)	738,70	69.807.150
		Alle Patienten der Zielpopulation Unterschied Insulindosis (Teilpopulation D1 94.500)	-122,73	-11.597.985
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D1 94.500)		<b>58.209.165</b>
		<b>Dapagliflozin+Insulin</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D1 94.500)		<b>125.607.038</b>
	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie:</b> <b>Add-on zu Insulin (ohne weitere OAD)</b> Teilpopulation D2	<b>Dapagliflozin</b> Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion (55% der Teilpopulation D2 = 34.038 Patienten)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	24.266.711
		<b>Dapagliflozin</b> Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teilpopulation D2 = 41.603)	712,68 für <b>Dapagliflozin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	29.680.828

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D2 75.641)		<b>53.947.539</b>
		<b>Insulintherapie</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D2 75.641)	738,70	55.876.007
		Alle Patienten der Zielpopulation Unterschied Insulindosis (Teilpopulation D2 75.641)	-78,04	-5.903.024
		<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D2 75.641)		<b>49.972.983</b>
		<b>Dapagliflozin+Insulin</b> Alle Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation D2 75.641)		<b>103.920.522</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
781.251.170 <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Dapagliflozin. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Zum Vergleich: Der Anteil der T2D Patienten, die mit DPP-4i behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach Markteinführung der ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe lediglich 7% (hier nur berücksichtigt Patienten zwischen 18 und 74 Jahren und nur solche ohne Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika). Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Dapagliflozin einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil im dritten Jahr nach Markteinführung.

<sup>2</sup> Den hier angegebenen Kosten von Dapagliflozin stehen in den Anwendungsgebieten D1 und D2 ca. 17,5 Mio. Euro Einsparungen an Kosten für die Insulintherapie gegenüber.

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	<b>Sulfonylharnstoff</b> Variante 1: Glibenclamid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) (221.377 Patienten)	69,29 (einschl. 19,00 € für zusätzl. GKV-Leistung.)	15.339.212
		<b>Sulfonylharnstoff</b> Variante 2: Glimепирid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) (221.377 Patienten)	89,96 (einschl. 40,00 für zusätzl. GKV-Leistung.)	19.915.075

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		<i>Zusätzliche Information: andere vergleichbare Arzneimittel in der Monotherapie:</i> <b>DPP-4i (Sitagliptin)</b>	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion (45% von 86.700= 39.015 Patienten; vgl. Tab. 1-10)	607,84 für <b>Sitagliptin</b>  +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	23.724.631
			Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% von 86.700= 47.685 Patienten; vgl. Tab. 1-10)	607,84 für <b>Sitagliptin</b>  +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	29.020.614
			<b>Gesamte Teilpopulation</b> (Population 86.700)		<b>52.745.245</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie:</b> <i>Add-on zu Metformin</i>	Kombinations-therapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 210.918 Patienten)	65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +69,29 für <b>Glibenclamid</b> (einschl. 19,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	28.558.297
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 257.789 Patienten)	65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +69,29 für <b>Glibenclamid</b> (einschl. 19,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	35.033.525
			<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 468.707)		<b>63.591.822</b>
		Kombinations-therapie aus Glimепирид und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 210.918 Patienten)	65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der	32.917.972

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			Patienten)	Kontrolluntersuchung  + 89,96 für <b>Glimepirid</b> (einschl. 40,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 257.789)	65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +89,96 für <b>Glimepirid</b> (einschl. 40,00 € für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	40.362.024
			<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 468.707)		<b>73.279.996</b>
		<b>Alternative Vergleichstherapie:</b> Kombinationstherapie aus DPP-4i (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckm. Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion (45% der Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 138.906 Patienten; vgl. Tabelle 1-10)	607,84 für <b>Sitagliptin</b>  +65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	93.615.699

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckm. Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 169.773 Patienten; vgl. Tabelle 1-10)	607,84 für <b>Sitagliptin</b>  +65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	114.503.340
			<b>Gesamte Teilpopulation</b> (Unverträglichkeit der Vergleichstherapie) (Teilpopulation 308.679)		<b>208.119.039</b>
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Add-on zu Sulfonylharnstoff</b>	Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 16.150 Patienten)	65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b>  +69,29 für <b>Glibenclamid</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	2.186.710



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 19.739 Patienten)	65,86 für <b>Metforminhydrochlorid</b>  +69,29 für <b>Glibenclamid</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	2.682.523
			<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Population 35.889)		<b>4.869.233</b>
		Kombinationstherapie aus Glimpirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) mit normaler Nierenfunktion (45% der Population: 16.150 Patienten)	65,86 <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +89,96 für <b>Glimpirid</b> (einschl. 40,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	2.520.531
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Population: 19.739 Patienten)	65,86 <b>Metforminhydrochlorid</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung  +89,96 für <b>Glimpirid</b> (einschl. 40,00 für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	3.090.535

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			<b>Gesamte Zielpopulation</b>  (Population 35.889)		<b>5.611.066</b>
		<b>Alternative Vergleichstherapie:</b> Kombinationstherapie aus DPP-4i (Sitagliptin) und Glibenclamid (Variante 1)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie (Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 16.312 Patienten; vgl. Tab. 1-10)	69,29 für <b>Glibenclamid</b> (einschl. 19,00 € für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	1.130.258
			Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion  (45% der Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 7.340 Patienten)	607,84 für <b>Sitagliptin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	4.463.381
			Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	607,84 für <b>Sitagliptin</b>  +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	5.460.269

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			Jahren  (55% der Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 8.972 Patienten)		
			<b>Gesamte Teilpopulation</b>  (Teilpopulation 16.312)		<b>11.053.908</b>
		<b>Alternative Vergleichstherapie:</b> Kombinations- therapie aus DPP-4i (Sitagliptin) und Glimperid (Variante 2)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie (Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 16.312 Patienten; vgl. Tab. 1-10))	89,96 für <b>Glimperid</b> (einschl. 40,00 € für zusätzl. notw. GKV-Leistg.)	1.467.428
			Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion (45% der Teilpopulation mit Unverträglichkeit: 7.340 Patienten)	607,84 für <b>Sitagliptin</b> +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	4.463.381
			Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teil-	607,84 für <b>Sitagliptin</b> +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	5.460.269

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			population mit Unverträglichkeit: 8.972 Patienten)		
			<b>Gesamte Teilpopulation</b>  (Teilpopulation 16.312)		<b>11.391.078</b>
D	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinations-therapie: <b>Add-on zu Insulin und bis zu zwei weiteren OAD</b> Teilpopulation D1	Metformin-hydrochlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion (45% der Teilpopulation D1=42.525 Patienten)	65,86 +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	2.811.328
			Alle Patienten der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teilpopulation D1=51.975 Patienten)	65,86 +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontrolluntersuchung	3.462.055
			<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D1 94.500)		<b>6.273.383</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung					
		Insulintherapie Teilpopulation D1	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Teilpopulation D1 94.500)	738,70	69.807.150	
		<b>Metformin+Insulin Teilpopulation D1</b>	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Teilpopulation D1 94.500)		<b>76.080.533</b>	
	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations- therapie:</b> <b>Add-on zu Insulin (ohne weitere OAD)</b> Teilpopulation D2	Metforminhydro- chlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion (45% der Teil- population D2=34.038 Patienten)	65,86 +0,25 für die zusätzlichen Kosten der Kontroll- untersuchung	2.250.252	
			Alle Patienten der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren (55% der Teil- population D2=41.603 Patienten)	65,86 +0,75 für die zusätzlichen Kosten der Kontroll- untersuchung	2.771.176	
			<b>Gesamte Zielpopulation</b> (Teilpopulation D2 75.641)			<b>5.021.428</b>
			Insulintherapie Teilpopulation D2	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Teilpopulation D2 75.641)	738,70	55.876.007
			<b>Metformin+Insulin Teilpopulation D2</b>	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Teilpopulation D2 75.461)		<b>60.897.435</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.						

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle vier Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 10 mg Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>) als Monotherapie und als *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei der Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem SU, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken. Dapagliflozin kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance (CrCl) <60 mL/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und Patienten, die Schleifendiuretika erhalten, wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen, die bei guter Verträglichkeit auf 10 mg erhöht werden kann.

Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten  $\geq 75$  Jahren wird nicht empfohlen.

Entsprechend wurden bei der Darstellung und Ermittlung der Zielpopulation die Punkte Nierenfunktionsstörung und Alter  $\geq 75$  Jahre berücksichtigt.

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Dapagliflozin sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Die Anwendung von Dapagliflozin im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel wird nicht empfohlen.

Besondere Warnhinweise bestehen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, für Patienten mit Leberfunktionsstörung und für ältere Patienten (s.o.). Weitere besondere Warnhinweise

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

betreffen die Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und / oder Störungen des Elektrolythaushalts, Harnwegsinfektionen, Herzinsuffizienz sowie die Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden oder einen erhöhten Hämatokrit haben. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus. Dapagliflozin wurde in Kombination mit DPP-4i oder in Kombination mit GLP-1-Analoga nicht untersucht.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind für Insulin und insulinotrope Wirkstoffe beschrieben (s.o.) sowie für Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika) beschrieben, deren diuretischer Effekt durch Dapagliflozin verstärkt werden kann, was das Risiko für eine Dehydrierung und eine Hypotonie erhöhen kann.

Über die im EU *Risk-Management*-Plan dargestellten und im EPAR beschriebenen, routinemäßigen Risikominimierungs-Maßnahmen hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. (Für weitere Informationen siehe Module 3).