

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten)

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

Modul 3 A

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei
erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als
Ergänzung zu Diät und Bewegung bei
Metforminunverträglichkeit*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	73
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	63
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus	31
Tabelle 3-B: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004	36
Tabelle 3-C: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18- bis 74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18- bis 79-Jährige)	38
Tabelle 3-D: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011).....	41
Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Monotherapie (Jahr 2011).....	42
Tabelle 3-F: Ableitung der Zielpopulation in Monotherapie (Jahr 2011).....	44
Tabelle 3-G: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011)).....	17
Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der AkdÄ (AkdÄ, 2009)).....	18
Abbildung 3: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP einer großen regionalen Krankenkasse	23
Abbildung 4: Wirkmechanismus von Dapagliflozin, dem ersten klinisch verfügbaren Inhibitor von SGLT-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter-2)	27
Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	43
Abbildung 6: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2012	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
ALT	Alanin-Aminotransferase, entspricht GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
AST	Aspartat-Aminotransferase, entspricht GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BQS	Institut für Qualität & Patientensicherheit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DIAB-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Abkürzung	Bedeutung
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GITS	Gastrointestinal Therapeutic System
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, entspricht AST (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, entspricht ALT (Alanin-Aminotransferase)
GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein

Abkürzung	Bedeutung
MAT	Moving Annual Total
Met	Metformin
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	Orales Glukose-Toleranztest
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2
SU	Sulfonylharnstoff
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Investigators in the Veterans Affairs Diabetes Trial
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Fachinformation von Dapagliflozin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012) legt fest:

„[...] Forxiga[®] ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:

Monotherapie

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.

Add-on-Kombinationstherapie

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).“

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe 3.2.1) sowie den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Beratungsgespräch (Hein, 2012) erfolgt im Dossier zur Nutzenbewertung eine weitere Differenzierung der Kombinationstherapie. Die Evidenz im Dossier zur Nutzenbewertung wird in folgenden Kodierungen dargestellt:

A Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive **Monotherapie** (bei Metformin-Unverträglichkeit)

B Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin**

C Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff**

D Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: **Add-on zu Insulin (allein oder mit bis zu zwei weiteren OAD)**

In Kodierung A ist nach den Vorgaben von § 6 der VerfO des G-BA (G-BA, 2011) sowie den Empfehlungen des Beratungsgesprächs (Hein, 2012) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

Sulfonylharnstoff (SU)

Zusätzlich wird gesondert eine Patientengruppe mit ausgewiesen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht angewendet werden kann oder nicht geeignet ist, und für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist. Deshalb wird zusätzlich eine geeignete alternative, orale Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitoren) mit aufgeführt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat auf Antrag vom 09.11.2011 am 20.12.2011 stattgefunden (Hein, 2012).

Vorgangsnummer: 2011-B-35

Darin wurde eine entsprechende Anfrage dahingehend beantwortet, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin in der restriktiven Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) zu wählen sei. Der G-BA begründet diese Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass „Metformin und Sulfonylharnstoff vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind“ (Hein, 2012). Weiterhin wird ausgeführt, dass aufgrund des vorgesehenen Anwendungsgebietes von Dapagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, weshalb Sulfonylharnstoffe in diesem Fall die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. (Hein, 2012). Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigefügt.

Es wird dem Vorschlag des G-BA dahingehend zugestimmt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff ist. Der Vergleich in der vorliegenden Kodierung (Modul 4A) wird gegenüber Sulfonylharnstoffen durchgeführt und daraus der Zusatznutzen für Dapagliflozin abgeleitet (Begründung siehe Abschnitt 3.1.1). Zusätzlich gilt es allerdings zu bedenken, dass es in der Zielpopulation von Dapagliflozin Patienten gibt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die diese Behandlung nicht geeignet ist (nähere Erläuterungen hierzu siehe unten und in Abschnitt 3.2.1.).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben erläutert, wird dem Vorschlag des G-BA dahingehend zugestimmt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Kodierung A (Monotherapie) primär Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) ist.

Einige Patienten können jedoch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, den Sulfonylharnstoffen, nicht behandelt werden (v. a. aufgrund des häufigeren Auftretens von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen), siehe auch Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2. Diese Patienten können mit Dapagliflozin eine wirksame alternative OAD-Therapie erhalten – allein schon deshalb, weil es für diese Population zugelassen ist. Derzeit erfolgt eine Behandlung

hier überwiegend mittels DPP-4-Inhibitoren, siehe epidemiologische Daten in Abschnitt 3.2.3. Aus diesem Grund werden als alternative Vergleichstherapie die DPP-4-Inhibitoren in Modul 3A mit aufgeführt.

Insulin als Therapieoption wird aus medizinischer Sicht in dieser frühen Therapiestufe nur bei ungenügender Einstellung mit OAD in den Leitlinien der deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (Matthaei et al., 2009) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (AkdÄ, 2009) empfohlen. Darüber hinaus sind auch mit der Insulin-Therapie verbundene Kosten, wie beispielsweise Blutzuckermessungen oder Applikationskosten, im Vergleich zu einer noch möglichen Therapie mit OAD eher ungünstig. Die neben den reinen Medikamentenkosten zu berücksichtigenden Kosten der Insulintherapie gemäß Fachinformation finden sich im Detail in Modul 3 von Kodierung D. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen die Kosten einer Insulintherapie in der Größenordnung der Jahrestherapiekosten von Dapagliflozin (siehe Modul 3D). Insulin wird deshalb auch aus wirtschaftlichen Überlegungen in Kodierung A ebenfalls nicht weiter berücksichtigt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen der Antrag sowie das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Die zugrunde gelegte Literatur beruht hauptsächlich auf der Verfahrensordnung des G-BA. Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen sowie den evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes. Die Fachinformationen sind über das PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem öffentlich verfügbar (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>). Zudem wurde nach Aussagen des G-BA zur Verordnungsfähigkeit der Antidiabetika auf der Homepage des G-BA recherchiert (<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/>; <http://www.gba.de/informationen/beschluesse/>). Weitere Literatur stammt aus Stichwort-Suchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie der bereits beim pharmazeutischen Unternehmer vorhandenen Literaturbibliotheken.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [3] G-BA. 2011. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Version vom 20. Januar 2011). www.G-BA.de.
- [4] Hein 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
- [5] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Diabetes mellitus (sogenannter „Typ 2“) wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben der Störung des Glukosestoffwechsels sind zudem auch der Metabolismus von Lipiden, Proteinen und Elektrolyten betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit einer zentralen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer M., 2011). Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie ((Kellerer M., 2011), S. 70), was sich insbesondere auf Mortalität, Morbidität und auch die direkten Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes verläuft anfangs asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt diese Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Langzeitschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven manifestiert (Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Heidemann et al., 2011; Kellerer M., 2011).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer M., 2011). Trotz verbesserter Diagnostik sowie Behandlungsoptionen haben die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche Beschwerden, die psychische Belastung durch die Therapie-(Überwachung), durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (AkdÄ, 2009; Kellerer M., 2011). Die Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung der betroffenen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Der diabetesbedingte Verlust an Lebenserwartung kann durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen erreichen (Manuel und Schultz, 2004).

Bei den mikrovaskulären Folgeerkrankungen nimmt die Niereninsuffizienz, aufgrund des möglichen Einflusses auf die Verstoffwechslung von Medikamenten, eine besondere Rolle ein. Die diabetische Nephropathie ist progressiv, irreversibel und charakterisiert durch erhöhte Blutdruckwerte, Mikroalbuminurie, Proteinurie sowie eine kontinuierliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Pieper et al., 2005). Die evidenzbasierte nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter (Bundesärztekammer et al., 2011) gibt an, dass 20-40% aller Diabetiker eine Nierenerkrankung (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickeln. Die genaue Häufigkeit der Funktionseinschränkung klassifiziert nach Stadien hatte ein Experten-Review der für Deutschland verfügbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Quellen ermittelt (Pommer, 2007). Demnach weisen zwischen 20,05% und 24,06% der Diabetiker zumindest eine mäßige/mittelgradige Niereninsuffizienz ab Stadium III (GFR<60 mL/min/1,73 m² Körperoberfläche) auf.

Ökonomische Bedeutung

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes ergibt sich einerseits aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit sowie durch die Kosten der Versorgung. Dabei gilt es zu beachten, dass die Kosten die durch die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen entstehen die Kosten, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen, um mehr als das 3-fache übersteigen (Häussler et al., 2010). Aufgrund der großen

Fallzahl und hohen Gesamtkosten spielen Diabetes und die Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich, und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen, eine große Rolle (Drösler et al., 2011).

Nicht nur von Seiten der Ätiologie, sondern gerade auch von der Kostenseite kommt der Adipositas beim Diabetes mellitus eine besondere Bedeutung zu. Hierzu gibt es zahlreiche Veröffentlichungen, wobei sich in einer neueren Analyse deutscher Krankenkassendaten (von Lengerke et al., 2010) Zusatzkosten spezifisch durch Adipositas für Diabetes-Patienten nachweisen ließen. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer systematischen Literaturanalyse bzgl. der europäischen Kosten von Adipositas (von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten – auch schon kurzfristig – reduzieren, wie u. a. an US-Versicherungsdaten gezeigt werden konnte (Yu et al., 2007). Neben dem Gewichtseffekt ist die Kombination der verschiedenen Gesichtspunkte des metabolischen Syndroms nicht nur medizinisch, sondern auch aus Kostengesichtspunkten relevant (Wille et al., 2011).

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie liegt je nach Publikation zwischen 5 und 15% (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007; AkdÄ, 2009; Lange und Ziese, 2010). Demnach sind etwa vier bis zwölf Millionen erwachsene Bundesbürger von dieser Krankheit betroffen. Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts (RKI) bestätigen diese Daten (Kurth, 2012): so wurde bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%). Damit ergeben sich etwa 5,8 Millionen Patienten in Deutschland. Etwa 80-90% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Diabetes mellitus Typ 2 kommt bei älteren Menschen deutlich häufiger vor als bei jüngeren. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 und 10% der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28% (Hauner, 2011). Allerdings sinkt das Erstmanifestationsalter des Diabetes mellitus Typ 2 infolge eines wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel zunehmend (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Therapie

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beruht zunächst auf Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut den evidenzbasierten Therapieleitlinien der DDG (Matthaei et al., 2009) und AkdÄ (AkdÄ, 2009) soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Glukosekontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften (Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung von *Low Density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterin)

heute als OAD der ersten Wahl angesehen (AkdÄ, 2009; Matthaiei et al., 2009). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch in aller Regel (AkdÄ, 2009) eine Kombinationstherapie angezeigt.

Für Sulfonylharnstoffe wurden die dosisabhängige Reduktion der Blutglukose und des HbA1c-Wertes, sowie die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen gezeigt (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Patel et al., 2008). Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt jedoch in der Regel im Behandlungsverlauf nach (Kahn et al., 2006). Des Weiteren werden bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als häufigste unerwünschte Wirkungen Hypoglykämien und Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998), was auch unter realen deutschen Versorgungsbedingungen bestätigt werden konnte (Tschöpe et al., 2011). Zudem ist unklar, ob Sulfonylharnstoffe durch Bindung an extrapankreatische ATP-regulierte Kaliumkanäle ungünstige Wirkungen auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens haben und damit das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen (Matthaiei et al., 2009). Dieser Punkt wird auch in einem aktuellen Konsensus-Statement von ADA und EASD festgestellt (Inzucchi et al., 2012). Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie werden als Therapeutika der zweiten Wahl (AkdÄ, 2009) bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaiei et al., 2009).

Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, wird anhand der Bestimmung des HbA1c-Wertes gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) im Blut an (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“ oder „Blutzuckergedächtnis“) an, mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt werden kann (Reinauer und Scherbaum, 2009). In der evidenzbasierten Leitlinie der DDG, (Matthaiei et al., 2009) zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wird dabei ein individuell angepasster Zielbereich von <6,5% empfohlen. Dabei stellen die Therapieempfehlungen zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von starren HbA1c-Werten ab. Die Nationale S3-Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes wird gerade überarbeitet und liegt als Konsultationsfassung vor (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Darin wird zur Prävention von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA1c-Korridors von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele gefordert. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012).

Gelingt es durch die o. g. Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ($\text{HbA1c} \geq 6,5$ und $< 7,5\%$) wird die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen OAD als Zweitlinientherapie bzw. Inkretin-Mimetika empfohlen. Als

OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) genannt. Falls der HbA1c-Wert nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten bereits bei $\geq 7,5\%$ liegt, sollte laut den Leitlinien der DDG mit einer Kombinationstherapie aus OAD und Insulin begonnen werden. Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht unter 6,5% gesenkt werden kann, wird die Insulintherapie intensiviert. Abbildung 1 beinhaltet ein Flussdiagramm zum oben beschriebenen Therapiealgorithmus. Der analoge Therapiealgorithmus der AkdÄ ist in Abbildung 2 dargestellt und zeigt bereits im Flussdiagramm die Untergliederung in Prioritäten noch stärker.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG
Update vom Oktober 2008

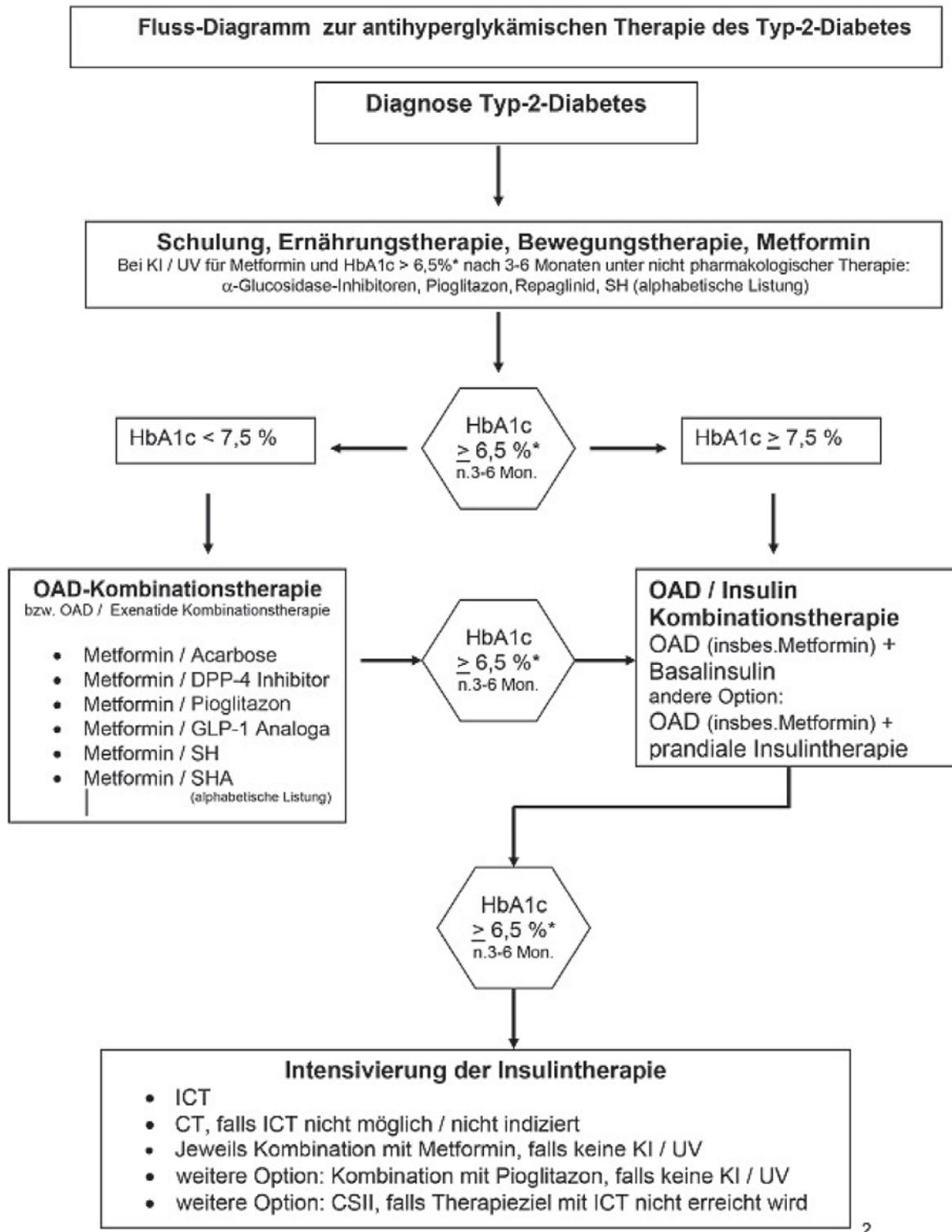


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011))

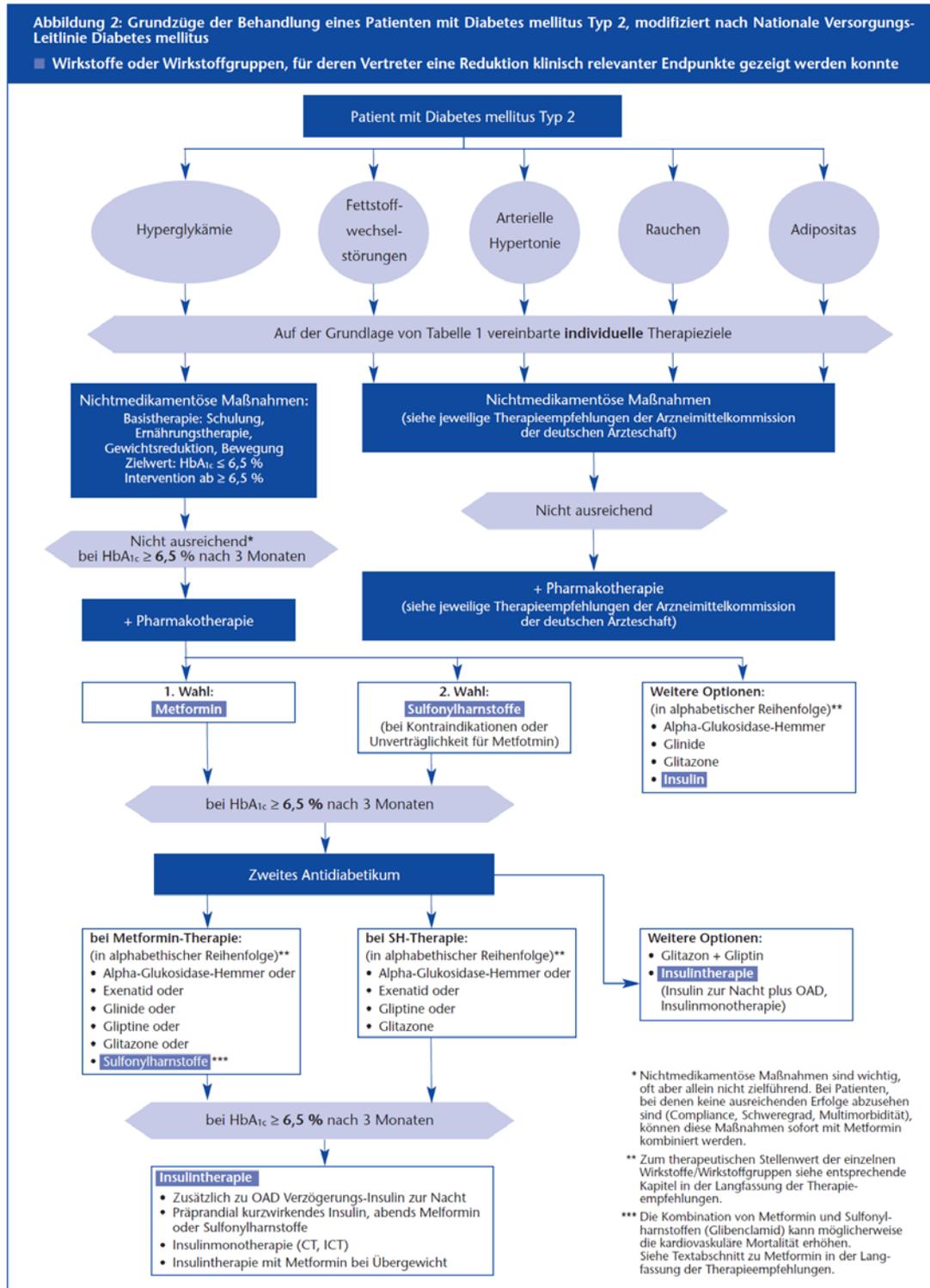


Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der AkdÄ (AkdÄ, 2009))

In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG und der AkdÄ besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte, während andere orale Antidiabetika zweite Wahl sind. Eine Therapieinitiierung mit Metformin stellt auch bezogen auf die entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten eine sehr wirtschaftliche Therapieoption der Erstlinientherapie dar. Zudem handelt es sich (dabei) um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoff ein Festbetrag gilt (Lauer-Taxe, Stand 18.01.2012). Es gibt jedoch eine Population, für die Metformin nicht geeignet ist, insbesondere aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009). Hier kommt – bei Metformin-Unverträglichkeit – als Therapiealternative insbesondere Sulfonylharnstoff, die zweckmäßige Vergleichstherapie im Modul 3 A, oder gemäß EMA Zulassung – Dapagliflozin in Betracht.

Anmerkung:

Die nationale Versorgungs-Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012) steht derzeit in einem Konsultationsentwurf zur Verfügung. Hieraus sind in Zukunft neue Aspekte zu erwarten. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dokuments liegt aber noch keine abschließende, von den Experten konsentierende Fassung vor.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Dapagliflozin.

(Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012):

„[...]

Forxiga[®] ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:

Monotherapie

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.

Add-on-Kombinationstherapie

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).“

Die Zielpopulation für Dapagliflozin entspricht demnach Untergruppen von Patienten mit Typ-2-Diabetes: als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit, oder als *Add-on*-Kombinationstherapie mit OAD und/oder Insulin. Wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt,

werden die unterschiedlichen Schritte im Therapieschema in den einzelnen Kodierungen A-D detailliert dargestellt. In Kodierung A ist die Zielpopulation:

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 oder Kontraindikation für ungeeignet erachtet wird. Unter Beachtung der Angaben in der Fachinformation (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012), Abschnitt 4.4 wird die Zielpopulationen zusätzlich eingeschränkt auf erwachsene Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. einer Kreatininclearance ≥ 60 mL/min, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden.

In dieser Patientengruppe, in der Insulin noch nicht angezeigt ist, die heute dann häufig eine Sulfonylharnstoff Monotherapie erhält (Vergleichstherapie), besteht als Therapiealternative das orale Antidiabetikum Dapagliflozin.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Therapieziele

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert ist Diabetes mellitus Typ 2 eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen. Mit wenigen Ausnahmen ist Diabetes mellitus medikamentös therapiebedürftig (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Als Therapieziele für den Typ-2-Diabetes mellitus gelten auf der Basis der evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ:

- Reduktion der Morbidität und Mortalität einschließlich des kardiovaskulären Risikos
- Verhinderung diabetesbedingter, akuter und chronischer Komplikationen
- Beseitigung von Symptomen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Beseitigung der sozialen Diskriminierung.

Diese Therapieziele sind in Übereinstimmung mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der WHO und internationalen Diabetesvereinigung 1989

verabschiedeten St. Vincent Deklaration (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Es besteht insbesondere auch Übereinstimmung mit den Zielen, die im Rahmen der nationalen *Disease Management Programme* (DMP) verfolgt werden. Das IQWiG hat kürzlich eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (IQWiG, 2011a). Die Ziele der DMPs sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (IQWiG, 2011a), S. 68):

- „1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (zum Beispiel Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen,
2. Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
3. Vermeidung der mikrovasculären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
4. Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und / oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“

Im Folgenden wird kurz auf einige ausgewählte Therapieziele näher eingegangen und deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus

Hinsichtlich der Makroangiopathie (Mortalität, Morbidität) ist zu bedenken, dass spezifisch beim Diabetiker eine Vielzahl von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren begleitend auftreten, wie höheres Lebensalter, falsche Ernährung, Bewegungsmangel, Rauchen, sowie die unter dem Begriff metabolisches Syndrom zusammengefassten Merkmale wie abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie (Kellerer M., 2011).

Ein begleitender Hypertonus ist bei >80% der Typ 2 Diabetes-Patienten in Deutschland zu erwarten (Bramlage et al., 2010). Trotz vielfältiger therapeutischer Optionen ist hier die Zielerreichung in Deutschland bei etwa drei Viertel (~75%) der Diabetiker nicht im empfohlenen Bereich (Ott et al., 2009). Aufgrund des Wirkmechanismus besteht bei arterieller Hypertonie ein positiver Effekt im Profil von Dapagliflozin (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb, 2010), was ein Baustein zur Risikoreduktion sein könnte.

Vor allem aber das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Diabetes Typ 2 wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ, 2009). Daher sollte unter diesen

Gesichtspunkten eine therapiebedingte Gewichtszunahme auf jeden Fall vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa OAD wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Matthaei et al., 2009). Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Matthaei et al., 2009), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht; wie dies u. a. auch im Appendix der DDG-Leitlinie als Schlussfolgerungen aus den Studien ADVANCE und ACCORD gezogen wird (Matthaei et al., 2009). Analog fasst es die AkdÄ zusammen (AkdÄ, 2009).

Im direkten Vergleich konnte für Dapagliflozin als *Add-on*-Therapie zu Metformin über einen längeren Zeitraum (52 Wochen) eine Gewichtsabnahme gezeigt werden, die gegenüber Sulfonylharnstoff -4,65kg betrug (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012), für detaillierte Analysen siehe Modul 4. Die Daten aus dem indirekten Vergleich in der Monotherapie bestätigen die Gewichtsreduktion unter Dapagliflozin versus Sulfonylharnstoff (Daten siehe Modul 4). Zu dem Ziel Gewichtsreduktion kann Dapagliflozin deshalb einen wertvollen Beitrag leisten. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Gewichts ist für die Patienten selbst die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus ähnlich bedeutsam wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich faktisch auch davon ableiten, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt (IQWiG, 2011b). Auch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzucchi et al., 2012). In der Nationalen Versorgungsleitlinie (Konsultationsfassung) wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index von 27 – 35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5% und bei einem BMI >35 eine Abnahme von >10% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Die Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Patienten: nur ca. 16% haben einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen et al., 2011).

	Alter in Jahren						Geschlecht		insg.
	≤ 65		66–75		≥ 76		w	m	
	w	m	w	m	w	m	w	m	
... auffällig									
Sensibilität	9,4	12,2	16,6	20,6	23,2	27,0	16,3	18,5	17,4
Pulsstatus	3,4	4,8	6,3	9,6	10,8	14,4	6,8	8,6	7,7
Fußstatus	2,8	3,9	4,1	5,4	5,7	6,9	4,2	5,1	4,6
BMI (kg/m²)									
< 18,5	0,3	0,2	0,4	0,1	0,8	0,3	0,5	0,2	0,3
≥ 18,5 bis < 25	11,0	10,4	15,0	13,8	24,1	21,5	16,6	14,0	15,3
≥ 25 bis < 30	26,3	36,9	34,7	44,9	39,3	48,9	33,4	42,4	37,9
≥ 30 bis < 35	29,0	31,3	29,8	29,3	24,8	23,0	27,9	28,8	28,3
≥ 35 bis < 40	18,4	13,7	13,4	8,9	8,4	5,2	13,5	10,1	11,8
≥ 40	15,0	7,6	6,7	3,0	2,7	1,1	8,2	4,5	6,4
Raucher	19,2	25,3	7,5	11,3	3,2	5,9	10,0	16,0	13,0

Patienten mit mindestens einer Folgedokumentation (mit aktueller Gewichtsangabe): 431.230 (418.875); alle Angaben in Prozent; Mehrfachangaben (außer beim BMI) möglich

Abbildung 3: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP einer großen regionalen Krankenkasse

Quelle: (Hagen et al., 2011), S. 47

Vermeidung von Symptomen der Erkrankung unter Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien)

Eine zentrale Rolle für die Erreichung der Ziele spielt die Normalisierung des Blutzuckerstoffwechsels. In den Leitlinien der DDG und der AkdÄ (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009) besteht Konsens, dass die Therapieziele individuell an den Patienten angepasst werden sollen, da sie u.a. von Faktoren wie Morbidität, Alter, Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und Kooperation des Patienten abhängen. Allgemeiner Konsens besteht auch dahingehend, dass der Erfolg der Behandlung mit einem Antidiabetikum, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, anhand des HbA1c-Wertes gemessen wird (siehe Abschnitt 3.2.1), wobei natürlich auch hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden sind. Bei der Erreichung dieses Ziels mit hochwirksamen Arzneimitteln sind jedoch die Nebenwirkungen der Therapie zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Hypoglykämie (i. e. zu niedriger Glukoseanteil im Blut), die seit den großen Studien wie ADVANCE, ACCORD und VADT bei der pharmakologischen Behandlung des Diabetes mellitus in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gelangte (Turnbull et al., 2009). Auch für die Ziele Mortalität und kardiale Morbidität werden die bei den Patienten auftretenden schweren Hypoglykämien insbesondere auf Basis der ADVANCE- und VADT-Studie als Risikofaktor diskutiert (Bloomgarden, 2008). Konsequenterweise finden die Hypoglykämien bei den Zielen im deutschen DMP ((IQWiG, 2011a), S. 68) eine explizite Hervorhebung.

Aufgrund der uneinheitlichen Definition ist die Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien unter antihyperglykämischer Behandlung unübersichtlich. Allerdings hat sich gezeigt, dass sowohl ihre Häufigkeit als auch ihre Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität beim Diabetes mellitus Typ 2 bisher unterschätzt wurden (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Barnett et al., 2010). Hinzu kommt, dass eine Hypoglykämie in vielen Fällen nicht richtig wahrgenommen wird, oder die Symptomatik auf andere Ursachen zurückgeführt wird, wie beispielsweise auf die bei älteren Patienten mit der Unterzuckerung nicht selten einhergehende kognitive Dysfunktion (Klausmann, 2010). Häufige leichte Hypoglykämien sind ein weiterer Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994). Es sind eine Reihe von Risikofaktoren für Hypoglykämien bekannt: In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzversagen, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), die diabetische autonome Neuropathie, eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik bedingt durch Alter, Alkoholkonsum oder Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker oder zentral wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie beschrieben (Zammitt und Frier, 2005; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe et al., 2011). Das Auftreten von Hypoglykämien hängt besonders auch von der Art der medikamentösen Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei den langwirksamen Sulfonylharnstoffen, sowie unter Insulintherapie erhöht (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011). Hier besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf in der Erreichung des definierten Therapieziels Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien). So zeigten sich in der detaillierten Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 eine Rate von ~1,0% an schweren Hypoglykämien - wobei die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien insbesondere klar von der Art der antidiabetischen Therapie abhängig war (Hagen et al., 2011).

Neben den beschriebenen klinischen Auswirkungen, leiden die Patienten unter einem negativen Einfluss der Hypoglykämie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Ausüben eines Berufs, Produktivität, Schlaf, gesellschaftliches Leben, Autofahren, Sport und Freizeitaktivitäten (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, stärker durch die Erkrankung Diabetes beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erleiden mussten (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit des Auftretens sowie der Schweregrad einer Hypoglykämie beide die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindern (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Sorge wegen bzw. Angst vor hypoglykämischen Episoden kann sogar zu verminderter Therapie-Adhärenz führen und die Angst vor den diabetischen Langzeitkomplikationen überwiegen (Barnett et al., 2010). Hinsichtlich bestehender antihyperglykämischer Therapie korreliert ein erhöhtes

Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist et al., 2005; Tschöpe et al., 2011). Für Dapagliflozin besteht aufgrund des Wirkprinzips nur ein geringes substanzbezogenes Hypoglykämierisiko (siehe Fachinformation Forxiga Abschnitt 4.8. (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012)).

Kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität

Aufgrund der Ergebnisse einiger großer Studien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT) werden die kardiovaskulären Effekte einer antihyperglykämischen Therapie derzeit besonders kontrovers diskutiert (Einecke, 2008): in ACCORD war ein Trend zu häufigeren letalen kardiovaskulären Ereignissen unter der dort angewendeten Behandlung erkennbar. Insbesondere bei bestimmten OAD wie Rosiglitazon sowie einigen Sulfonylharnstoffen haben sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle ergeben (Richter et al., 2007; Schramm et al., 2011).

Wegen dieser unklaren Datenlage hat die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 2008 eine neue Leitlinie herausgegeben, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (FDA, 2008). Dazu werden die Ergebnisse klinischer zulassungsrelevanter Studien aus Phase II und III gepoolt. Diese Analysen wurden für Dapagliflozin durchgeführt. Dabei zeigten die bisher vorliegenden Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf> (Link verifiziert 15.05.2012).

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Zunächst ist das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, insbesondere die bereits diskutierten Hypoglykämien, wichtig für die Lebensqualität des Patienten. So sind insbesondere für die Hypoglykämien und den Gewichtseffekt eine Korrelation mit der Lebensqualität bekannt (Marrett et al., 2009). Daneben spielen für die Belastung des Patienten durch eine Therapie auch weitere Faktoren eine Rolle. Letztlich ist das Ziel hier, für den Patienten eine möglichst geringe Beeinträchtigung seiner Lebensqualität durch die Erkrankung und Folgeerkrankungen, aber auch durch die Therapie, zu erreichen. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil damit auch die Therapie-Adhärenz verbessert werden kann (Odegard und Capoccia, 2007). So führt in der Regel eine einmal tägliche Gabe zu besserer Adhärenz als eine zweimal tägliche Gabe (Odegard und Capoccia, 2007; Saini et al., 2009). Auch ist die Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme bei Diabetesmedikamenten vorteilhaft (Odegard und Capoccia, 2007), wenngleich die Präferenzstärke dieses Punktes im Vergleich zu beispielsweise Effektivität geringer ist (Porzsolt et al., 2010). Zusammenfassend ist die Komplexität von Therapieregimen bei

chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus ein zu berücksichtigender Punkt. Dapagliflozin kann diesbezüglich durch die einmal tägliche orale Gabe sowie die Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme zur Vereinfachung der Therapie beitragen (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012).

Ein weiterer, verwandter Gesichtspunkt soll an dieser Stelle zumindest kurz angeschnitten werden: das Ziel soziale Diskriminierung zu vermeiden, wie von der AkdÄ genannt (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Hierbei erscheinen besonders vom Patienten zu tragende Kosten relevant. So ist bekannt, dass mit steigenden Zuzahlungen die Adhärenz sinkt und diese somit eine Barriere für die Durchführung einer für den Patienten optimalen Therapie darstellen (Odegard und Capoccia, 2007; Chernew et al., 2008). Dies gilt auch für Wegekosten für Arztbesuche oder vom Patienten zu tragende Kosten für Blut- und Harnzuckermessungen. So sind beispielsweise bei der Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen Arztbesuche notwendig und die Selbstkontrolle der Harn- und Blutzuckerwerte durch den Patienten aufgrund der Hypoglykämiegefahr elementar wichtig. In der im Oktober 2011 in Kraft getretenen Änderung der Arzneimittelrichtlinie wird als Ausnahme vom Verordnungsausschluss der Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine instabile Stoffwechsellage angegeben (G-BA, 2011). Laut dem von der Kassenärztlichen Vereinigung dazu veröffentlichten Verordnungshinweis ist eine instabile Stoffwechsellage u. a. gegeben bei Einstellungen oder Therapieumstellungen auf OAD mit hohem Hypoglykämierisiko wie Gliniden oder Sulfonylharnstoffen. Entsprechend können hier zusätzliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) entstehen. Wird der Patient mit diesen Kosten belastet, so kann das einen negativen Einfluss auf seine Adhärenz haben. Für Dapagliflozin sind – wie für einige andere OAD-Klassen (AkdÄ, 2009) – keine solchen zusätzlichen Kontrollen notwendig (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012).

SLGT-2-Inhibitoren: neuartiger Wirkmechanismus

Dapagliflozin ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von oralen Antidiabetika, den sogenannten Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (*Sodium Glucose Co-Transporter 2*: SGLT-2)-Inhibitoren (Chao und Henry, 2010; Pfister et al., 2011).

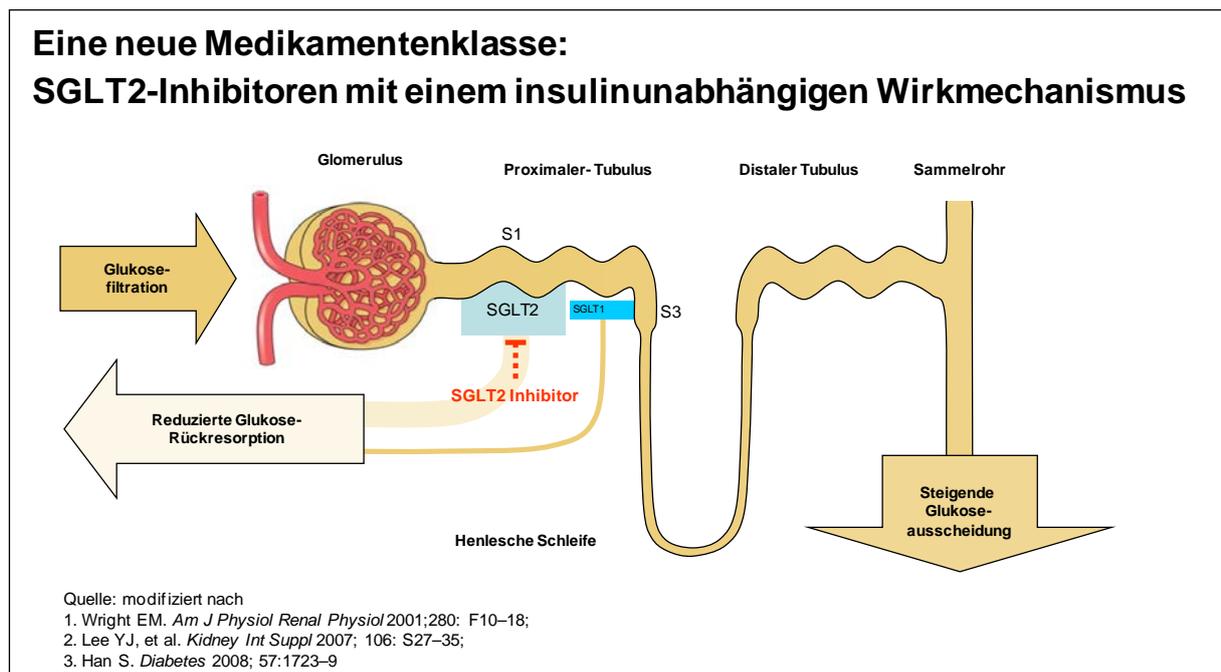


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Dapagliflozin, dem ersten klinisch verfügbaren Inhibitor von SGLT-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter-2)

Bei SGLT-2 handelt es sich um ein Carrier-Protein, das in der menschlichen Niere über die proximalen Tubuluszellen Glukose und Natrium aus dem Primärharn rückresorbiert. Im Detail wird das Wirkprinzip in Modul 2 beschrieben. Kurzgefasst hemmen SGLT-2-Inhibitoren den renalen Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2) in den Nierentubuli und fördern so die konzentrationsabhängige urinaire Ausscheidung von Glukose durch verminderte Rückresorption. Dies führt sowohl zu einer Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko als auch zu einem direkten Abtransport von Glukose und damit von Kalorien aus dem Körper. Das geringe Hypoglykämierisiko liegt in diesem durch SGLT-2 Inhibitoren gehemmten Rückresorptionsmechanismus begründet, der besonders bei erhöhten Blutzuckerspiegeln zum Tragen kommt. Dieser Mechanismus der Blutzuckersenkung ist unabhängig von der Insulinproduktion durch die Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Wie in Abschnitt 3.2.1 diskutiert, spielt beim Diabetes mellitus gerade die Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas eine ursächliche Rolle für die Erkrankung (Kellerer M., 2011). Der insulinunabhängige Wirkmechanismus der SGLT-2 Inhibitoren wie Dapagliflozin bietet erstmals mehrere potenzielle Vorteile für den Patienten, die mit bisherigen Antidiabetika (inklusive Insulin) so nicht erreichbar sind. Dies erfolgt über den blutzuckersenkenden Effekt, der nicht von Insulinresistenz beeinträchtigt wird. Auf das vorteilhafte Profil hinsichtlich (vermiedener) Hypoglykämien (bedingt durch den Wirkmechanismus), den Gewichtsverlust und die Blutdrucksenkung wurde bereits hingewiesen. Es ergibt sich mit der neuen Klasse der SGLT-2 Inhibitoren eine zusätzliche Option, die sich breit kombinieren lässt; was sich auch in der europäischen Zulassung widerspiegelt (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012).

Hinsichtlich der Langzeiteffekte sind weitere Daten über die bestehenden klinischen Studien hinaus nötig. Allerdings liefern schon heute Patienten mit einem autosomalen genetischen Defekt des SGLT-2-codierenden Gens wertvolle Hinweise auf die mögliche langfristige Sicherheit: Bei diesen Patienten mit isolierter renaler Glukosurie bestehen keine Hinweise auf eine renale tubuläre Dysfunktion oder andere pathologische Veränderungen. Sie haben eine normale Lebenserwartung (Chao und Henry, 2010). Insofern scheint die SGLT-2 Inhibition einen neuen, lange gesuchten klinischen Therapieweg für eine Insulin- und Betazell-unabhängige Blutzuckersenkung in Ergänzung zu den bestehenden OADs und Insulin zu liefern.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Dapagliflozin einen neuen, Insulin- und Betazell-unabhängigen Mechanismus bietet. Als erster klinisch verfügbarer Inhibitor von SGLT-2 liefert Dapagliflozin aufgrund seines Wirkmechanismus in mehreren Bereichen eine klinische Verbesserung gegenüber den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit Sulfonylharnstoff (insbesondere im Falle einer Unverträglichkeit von Metformin) aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Dapagliflozin liefert, wie in Modul 4A gezeigt, eine dem Sulfonylharnstoff ähnliche antihyperglykämische Wirksamkeit bei geringer Häufigkeit von Hypoglykämien. Unter Dapagliflozin kommt es auch zu einer statistisch signifikanten und therapeutisch relevanten Gewichtsabnahme; dies sollte auch das Gesamt-Risikoprofil insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflussen. Gepoolte Analysen der Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Dapagliflozin haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben.

In der Anwendung zeigt Dapagliflozin im Vergleich zur gesetzten Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe in wesentlichen Punkten eine bessere Erfüllung des therapeutischen Bedarfs. Vor allem gilt es zu bedenken, dass in der Zielpopulation von Kodierung A ausschließlich Patienten sind, die nicht für die Behandlung mit Metformin geeignet sind (siehe Abschnitt 3.2.4). Metformin wird in den Leitlinien als erste Wahl im Rahmen den Therapiestufen gesehen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Zusammenfassend gibt es in der für die Monotherapie zugelassenen Patientenpopulation, die aufgrund einer Unverträglichkeit nicht mit Metformin behandelt werden kann, klare therapeutische Vorteile für Dapagliflozin, dem ersten klinisch verfügbaren SGLT-2 Inhibitor, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Datenlage zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt. Diabetes ist in Deutschland nicht meldepflichtig und es existieren keine bundesweiten vollständigen Register (Häussler et al., 2010). Derzeit gibt es keine aktuellen bundesweiten Aussagen zur Diabetes-Häufigkeit und zu den Neuerkrankungen (Häussler et al., 2010). Der letzte Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (RKI) mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben stammt aus dem Jahr 1998 (Thefeld, 1999). In dieser Untersuchung zur Prävalenz des Diabetes mellitus wurden über 7000 Personen in Deutschland mittels Fragebogen und anschließend durch einen Arzt befragt. Damals waren 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen von Diabetes mellitus betroffen. Aufgrund der Ergebnisse aktuellerer regionaler Studien oder telefonischer Bevölkerungsbefragungen (Selbstangaben ohne ärztliche Bestätigung) ist aber davon auszugehen, dass es seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung durch den Bundes-Gesundheitssurvey zu einem bundesweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen ist (Hauner et al., 2007; Rathmann et al., 2009; Häussler et al., 2010).

Auch in einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im aktuellen *International Diabetes Federation (IDF)*-Atlas wird darauf hingewiesen, dass es aktuell keine bevölkerungsbezogenen Schätzungen zur Diabetesprävalenz gibt, die bundesweite Aussagen erlauben (Rathmann et al., 2011). Weiterhin wird in dieser Stellungnahme angemerkt, dass die Prävalenzeinschätzungen somit nur aus aktuellen populationsbasierten Studien abgeleitet werden können. Allerdings wird die im IDF-Atlas durchgeführte Prävalenzschätzung von 12% für Diabetes mellitus in Deutschland als methodisch fragwürdig erachtet, da Daten aus regionalen Studien mit heterogenem Design und heterogenen Altersgruppen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung extrapoliert wurden, und dabei auch nicht die regionalen Unterschiede hinsichtlich der Diabetes-Prävalenz berücksichtigt wurden. In der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG werden die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 und 2010 des RKI und der Studien aus dem *Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies (DIAB-CORE)*-Verbund (fünf regionale und eine bundesweite Studie) vorgestellt. Aufgrund der beschriebenen Datenquellen wird schließlich eine Prävalenz von 7-8% des bekannten Diabetes mellitus in der erwachsenen deutschen Bevölkerung angenommen.

Für das vorliegende Dossier wurden derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und hochqualitative Daten zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf der Basis der publizierten Literatur herangezogen. Eine Übersicht über die

analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-A.

Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Bundesgesundheitsurvey 1998 RKI ² (Thefeld, 1999)	7.124 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 5,2% Inzidenz: k.A. ³	nein
Telefonischer Gesundheitssurvey 2003 (Burger und Tiemann, 2005)	8.318 Teilnehmer, deutschsprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht	Prävalenz: 5,8% Inzidenz: k.A.	nur als prozentualer Anteil an der Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus
Telefonischer Gesundheitssurvey 2004 (Ellert et al., 2006)	7.341 Teilnehmer deutschsprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht, Region und sozialer Schicht	Prävalenz: 6,7% Inzidenz: k.A.	Ja (5,0%)
Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV ⁴ Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner et al., 2007)	310.000 Versicherte pro Jahr	Zufallsstichprobe mit einem Auswahlsatz von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 4,8-6,5% (1998-2004) Inzidenz: k. A.	Nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
DETECT ⁵ Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	bundesweite Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte) Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte Randomisierte Teilstichprobe (n=7.519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ1+ 2	Prävalenz: 15,3% Inzidenz: k.A.	Ja (14,7%), (allerdings Diskrepanz bei den Angaben im Text und in der Abbildung)
KORA ⁶ Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahre	Bevölkerungs-basierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ 2 Diabetes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ 2 Diabetes in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A Inzidenz: 15,8 pro 1000 Personenjahre	Ja

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
GEDA ⁷ 2009 (Lange und Ziese, 2010)	21.626 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum Juli 2008 bis Juni 2009, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,8% Inzidenz: k. A	Nein
Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann und Icks, 2011)	~1.500 Teilnehmer pro Survey	Untersuchungszeitraum 2004 bis 2008, telefonische Befragung (Selbstauskunft)	Prävalenz, u. a. nach Untersuchungsjahr und Krankenkasse	Prävalenz: 6,9% Inzidenz: k. A	Nicht differenziert zwischen Typ 1 und 2
GEDA ⁷ 2010 (Lange und Müters, 2012)	22.050 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum September 2009 bis Juli 2010, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,6% Inzidenz: k. A	Nein
DEGS 2012 RKI ⁸ (Kurth, 2012)	7.116 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A. ³	Nein

¹Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter²RKI: Robert Koch Institut³k. A.: keine Angaben⁴KV: Kassenärztliche Vereinigung⁵DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment⁶KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg⁷GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell⁸DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Ergebnisse)

Es wurden nur Primärstudien berücksichtigt und keine Publikationen, die Daten aus verschiedenen Studien angeben und diskutieren. Alle in der Tabelle aufgeführten Studien, mit Ausnahme der KORA (*Cooperative Health Research in the Region of Augsburg*) Studie (Rathmann et al., 2009), können als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Die KORA Studie liefert aber Angaben zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes und wurde deshalb hier mit aufgeführt. Da die Prävalenzangaben in den Studien sehr differieren, wurde die Prävalenzschätzung in der Stellungnahme der DDG-Arbeitsgemeinschaft „Epidemiologie“ (Rathmann et al., 2011) als Grundlage zur Einschätzung der Zahlen benutzt. Diesem Prävalenzbereich (7-8%) kommt die Angabe aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für

das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) am nächsten. Diese Studie wird auch im deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 sowie im Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) zu Prävalenzangaben herangezogen.

Bei der AOK Versichertenstichprobe wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75% Zufallsstichprobe in Hessen alle Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Da keine aktuelleren Daten publiziert vorliegen, erscheint die auf die deutsche Wohnbevölkerung hochgerechnete Diabetes-Gesamtprävalenz von 7,9% (Frauen 8,1%, Männer 7,6%) aus dem Jahr 2004 als Schätzer am ehesten angemessen. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des unterschiedlichen Diabetes-Anteils je nach Versicherung (Hoffmann und Icks, 2011) AOK-Daten vermutlich zu einer Überschätzung der Diabetes-Prävalenz führen.

In Deutschland leiden 5-10% der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes, mit einem Erkrankungsgipfel im Alter von 10-15 Jahren (Icks et al., 2005; Hauner, 2011). Der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes wird im Allgemeinen mit 80-90% angegeben (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner, 2011). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80-90%). Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,21 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2012) entspricht dies einer Zahl von ca. 6,4 Millionen Diabetikern (alle Formen; $7,9\% \cdot 81,21 \text{ Mio.}$), davon sind ca. 5,5 Millionen Patienten dem Typ-2-Diabetes zuzurechnen ($85\% \cdot 6,4 \text{ Mio.}$).

Eine Validierung der Gesamtprävalenz für Deutschland erlaubt der morbiditätsadjustierte Risikostrukturausgleich. In einem aktuellen Evaluationsbericht finden sich die absoluten GKV-Zahlen für Diabetes Mellitus ((Drösler et al., 2011), S. 181). Für Q1/2006 ergeben sich hier 5,5 Millionen Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~5,5 Millionen Diabetikern (Gesamtpopulation), könnte aber die Prävalenz eher überschätzen: das Gutachten stellt „auffällige“ Prävalenzanstiege ((Drösler et al., 2011), S. 178ff) für Diabetes fest. Deshalb bleibt unklar, wie valide letztlich diese Zahl und vor allem die ~6 Millionen Diabetiker für das Jahr 2009 sind. Das Gutachten stellt dazu fest: „demographische Alterung erklärt somit etwa ein Viertel der Zuwachsrate bei den Diagnosen aus der vertragsärztlichen Versorgung. Ein ähnlich großer demographischer Effekt ist auch bei den Krankenhausdiagnosen sichtbar.“ ((Drösler et al., 2011), S. 178ff). Damit wird deutlich, dass Kodiereffekte sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich einen deutlichen Einfluss auf die Daten haben. Zusammenfassend unterstützen trotz dieser Unsicherheiten dennoch die Daten aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich unsere Überlegungen zur Epidemiologie. Auch die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (Kurth, 2012) unterstützten mit aktuellen Daten von rund 7,2% Prävalenz für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren die bisherigen Überlegungen.

Abhängigkeit vom Alter, Inzidenz

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt in Abhängigkeit vom Lebensalter zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen ist erkennbar (Hauner et al., 2007), dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabeteshäufigkeit kommt, der bis zum 80. Lebensjahr anhält. Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA Studie 2009 (Lange und Ziese, 2010) und 2010 (Lange und Müters, 2012). Hier liegt die Lebenszeitprävalenz (jemals von einer Ärztin bzw. einem Arzt festgestellter Diabetes) bei Männern und Frauen bis zum 45. Lebensjahr unter 5%. In der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen steigt die Lebenszeitprävalenz auf 7,7% (GEDA 2010: 7,9%) bei den Frauen und auf 9,1% (GEDA 2010: 9,8%) bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (GEDA 2009: Lebenszeitprävalenz: Frauen 20,1%, Männer 20,7%; GEDA 2010: Lebenszeitprävalenz: Frauen 18,1%, Männer 20,7%). Der Anstieg der Prävalenz ist auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes zurückzuführen: diese Erkrankung manifestiert sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005). Hinsichtlich des höheren Lebensalters wurde in der DETECT Studie (Wittchen et al., 2007) die Prävalenz der gesicherten Arztdiagnosen (Diabetes mellitus Typ 2) nach Alter (von 18 bis >75 Jahre) für das Jahr 2003 untersucht (Pieper et al., 2005). Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der über 75-Jährigen insgesamt 27,9% der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5%) (Berechnung aus (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2011) Modul 3, S. 51).

Die Diabetesprävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schichtzugehörigkeit. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der GEDA Studie zeigten eine zunehmende Diabetesprävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar. In den neuen Bundesländern sind mehr Personen an Diabetes mellitus erkrankt als in den alten Bundesländern (10,5% versus 8,3%) (Icks et al., 2005; Lange und Ziese, 2010). Detaillierte Zahlen für Berechnungen liegen nicht vor.

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus bei der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen derzeit keine bundesweiten aktuellen Daten vor (Häussler et al., 2010). Aktuelle Daten zur Inzidenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes existieren für die Altersgruppe von 55-74 Jahren (Rathmann et al., 2009). Bei Männern in diesem Altersbereich lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Veränderung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten aus der AOK Versichertenstichprobe herangezogen. Demnach ist die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus seit 1998 bis zum Jahr 2004 um 33% angestiegen (Hauner et al., 2007). Eine Übersicht zur Prävalenzentwicklung seit 1998 und eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) auf dieser Basis ist in Tabelle 3-B dargestellt.

Tabelle 3-B: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004

Jahr	Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Hauner et al., 2007)	Prävalenz des Diabetes Typ 2 (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)
1998	5,9	5,0
1999	6,1	5,2
2000	6,5	5,5
2001	6,9	5,9
2002	7,5	6,4
2003	7,9	6,7
2004	7,9	6,7
Anstieg der Prävalenz (%) im Zeitraum von 1998 bis 2004	33%	34%

Auch in aktuellen Auswertungen von Studien des RKI wird ein signifikanter Anstieg der Diabetesprävalenz in Deutschland beschrieben (Heidemann et al., 2011). Als Ursachen für diesen Anstieg werden neben dem demografischen Wandel unter anderem auch eine bessere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch *Disease-Management-Programme* (DMP) diskutiert (Häussler et al., 2010). Der Zuwachs wird v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes zurückgeführt (Hauner, 2011). Insgesamt ist daher damit zu rechnen, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auch in den kommenden fünf Jahren ansteigen wird. So gibt es jedes Jahr in der älteren Bevölkerung etwa 300.000 Neuerkrankungen von Typ-2-Diabetes (Hauner, 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung A: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit)	Kodierung A: 221.377 (Maximale Population)

Erläuterung der Zahlen siehe unten, reale Versorgungsanteile siehe Abschnitt 3.3.6.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Berechnungen in Tabelle 3-1 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Validierung der IMS Daten

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Dapagliflozin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommt, wurden Daten aus dem *IMS® Disease Analyzer* (Data COMPLETE 12/2011) ausgewertet. Der *IMS® Disease Analyzer* greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Tool beinhaltet mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker sowie Internisten eingeschlossen. Die Daten wurden im Zeitraum von Januar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2011 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen (Altmann und Rex, 2012).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2011 jeweils die Diabetes-Prävalenz aller 18- bis 74-Jährigen berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland in dieser Altersgruppe verglichen (Hoffmann und Icks, 2011). Diese Publikation bot die beste Vergleichbarkeit (Tabelle 3-A), da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren macht und zum anderen die Studienpopulation auf eine zumindest ähnliche Altersgruppe eingeschränkt war (18- bis 79-Jährige).

Da in der Publikation von Hoffmann F. et al. nur Angaben zur Diabetesprävalenz insgesamt gemacht wurden (Typ 1 und Typ 2 kombiniert), wurde analog – wie bereits dargestellt – die Prävalenz für Diabetes Typ 2 auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Die Ergebnisse der Prävalenzschätzungen im Vergleich:

Tabelle 3-C: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18- bis 74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18- bis 79-Jährige)

	<i>IMS[®] Disease Analyzer</i>	Hoffmann F. et al. 2011*
2001	4,2%	-
2002	4,3%	-
2003	4,5%	-
2004	5,1%	5,3%
2005	5,7%	5,4%
2006	5,7%	5,5%
2007	6,6%	6,1%
2008	6,9%	6,8%
2009	7,2%	-
2010	7,3%	-
2011	7,8%	-

*Werte berechnet durch Multiplikation der publizierten Gesamtdiabetesprävalenz (Hoffmann und Icks, 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes)

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des *IMS[®] Disease Analyzer* hinweist. Die Daten des *IMS[®] Disease Analyzer* können daher zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Dapagliflozin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden.

Patientenzahl der Zielpopulation

Als Bevölkerung in Deutschland werden 81,21 Millionen Personen (Statistisches Bundesamt, 2012) angenommen.

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 von 5,5 Millionen Patienten (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprävalenz der Gesamtbevölkerung von 7,9% (Hauner et al., 2007), davon sind 85% Patienten mit Typ-2-Diabetes (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011).

Die Behandlungszahlen der Patienten mit Typ-2-Diabetes nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (Altmann und Rex, 2012). Zunächst muss das Alter berücksichtigt werden, da für Dapagliflozin eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von 18-74 Jahre besteht (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Wie bereits erwähnt, ergab eine Auswertung der DETECT Studie (Wittchen et al., 2007), dass die Gruppe der über 74-Jährigen insgesamt 27,9% der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5%) (Berechnung aus (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2011) Modul 3, S. 51). Damit ist der Alterseffekt keinesfalls zu vernachlässigen, weshalb in einer detaillierten Analyse der Patientenzahlen des *Disease Analyzers* (Altmann und Rex, 2012) nur die Altersgruppe 18-74 Jahre betrachtet wurde, die der Zielpopulation entspricht.

Weiterhin besteht eine Einschränkung der Zielpopulation im Falle einer mindestens mäßiggradigen Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4 in (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012)). Mindestens 20,05% der Patienten haben eine mindestens mäßiggradige Niereninsuffizienz und müssen deshalb von der Zielpopulation gemäß Fachinformation (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012) ausgeschlossen werden. Diese Patienten (siehe auch Abschnitt 3.2.1) machen zwischen 20,05% und 24,06% der Diabetiker aus (Pommer, 2007). Die Analyse der Patientenzahlen (Altmann und Rex, 2012) muss entsprechend ebenfalls den Faktor Niereninsuffizienz berücksichtigen. In Ermangelung differenzierter Labordaten in der IMS-Datenbank wurden die Diagnosen einer manifesten Niereninsuffizienz sowie die Gabe von Schleifendiuretika als Indikatoren für eine Niereninsuffizienz verwendet. Schleifendiuretika werden in der Nationalen Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes aufgrund einer möglichen Verschlechterung der Glukosetoleranz in später Linie der Therapie für Hypertonus gesehen (siehe 4.21. (Bundesärztekammer et al., 2011). Des Weiteren wird Dapagliflozin nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Deshalb wird die Kombination der Diagnose Niereninsuffizienz und Gabe von Schleifendiuretika als eine angemessene Näherung der Population mit mindestens mittelgradiger Niereninsuffizienz angesehen. Dieses Vorgehen unterschätzt vermutlich eher die Anzahl der von einer Niereninsuffizienz betroffenen Patienten, was im Rahmen einer konservativen Schätzung jedoch vertretbar erscheint. Um die getroffenen Anpassungen zu validieren, sind in Tabelle 3-D die Zielpopulation wie auch die Gesamtpopulation nebeneinander aufgeführt. Hierbei zeigt sich, dass die Effekte „Alter“ (ca. 27,9%) und „Niereninsuffizienz“ (ca. 20,5%) nicht immer additiv sind (57,3% der Gesamtpopulation da $(1-0,279)*(1-0,205)$), siehe Tabelle 3-D. Je nach Therapie wird auch

eine Überschneidung bestehen, da die Häufigkeit einer Niereninsuffizienz mit dem Lebensalter und der Diabetesdauer zunimmt (Bundesärztekammer et al., 2011).

Am Ende der Berechnung wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Wie oben bereits dargestellt, werden 90% GKV-Versicherte angenommen (Bundesgesundheitsministerium, 2012).

Die Zahlen zur Detail-Verteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem *Disease Analyzer* der Firma IMS. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.639.196 Patienten mit Typ-2-Diabetes (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). Davon wurden 4.985.776 Patienten medikamentös behandelt; im MAT (*Moving Annual Total*, rollierender zwölf Monatswert) Stand 12/2011. Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung siehe Referenzen). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (10% siehe oben) vorgenommen. Die Anpassung an die Zielpopulation von Dapagliflozin ist bei den IMS-Daten bereits bei den Patientencharakteristika (Alter, Nierenfunktion) berücksichtigt.

Tabelle 3-D: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)
Orale Therapie (jede #)	2.181.735
- Davon Monotherapie	1.486.207
- Davon Zweifachtherapie	592.261
- Davon Dreifachtherapie	103.267
Insulintherapie	
Insulin Monotherapie	367.287
Kombination Insulin + ein OAD	272.885
- davon Insulin + Metformin	236.676
- davon Insulin + Sulfonylharnstoffe	17.691

Daten für 2011 aus (Altmann und Rex, 2012)

(*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18-74, keine mäßiggradige oder schwere Niereninsuffizienz/Schleifendiuretika), Nicht-GKV-Anteil noch nicht berücksichtigt

(#) ohne GLP-1-Agonisten

Diese genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach *Disease Analyzer* Daten (Altmann und Rex, 2012) wie folgt weiter:

Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Monotherapie (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)
Alpha-Glukosidasehemmer	10.993
DPP-4-Inhibitoren	56.184
Glinide	21.552
Metformin	1.224.670
Sulfonylharnstoffe	149.641
Glitazone	7.604
Summe	1.470.644

Daten für 2011 aus (Altmann und Rex, 2012)

(*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18-74, keine mäßiggradige oder schwere Niereninsuffizienz), Nicht-GKV-Anteil noch nicht berücksichtigt

Um aus diesen Informationen die Zielpopulation für Dapagliflozin abzuleiten, ist es hilfreich, sich den Therapiefluss zu verdeutlichen:

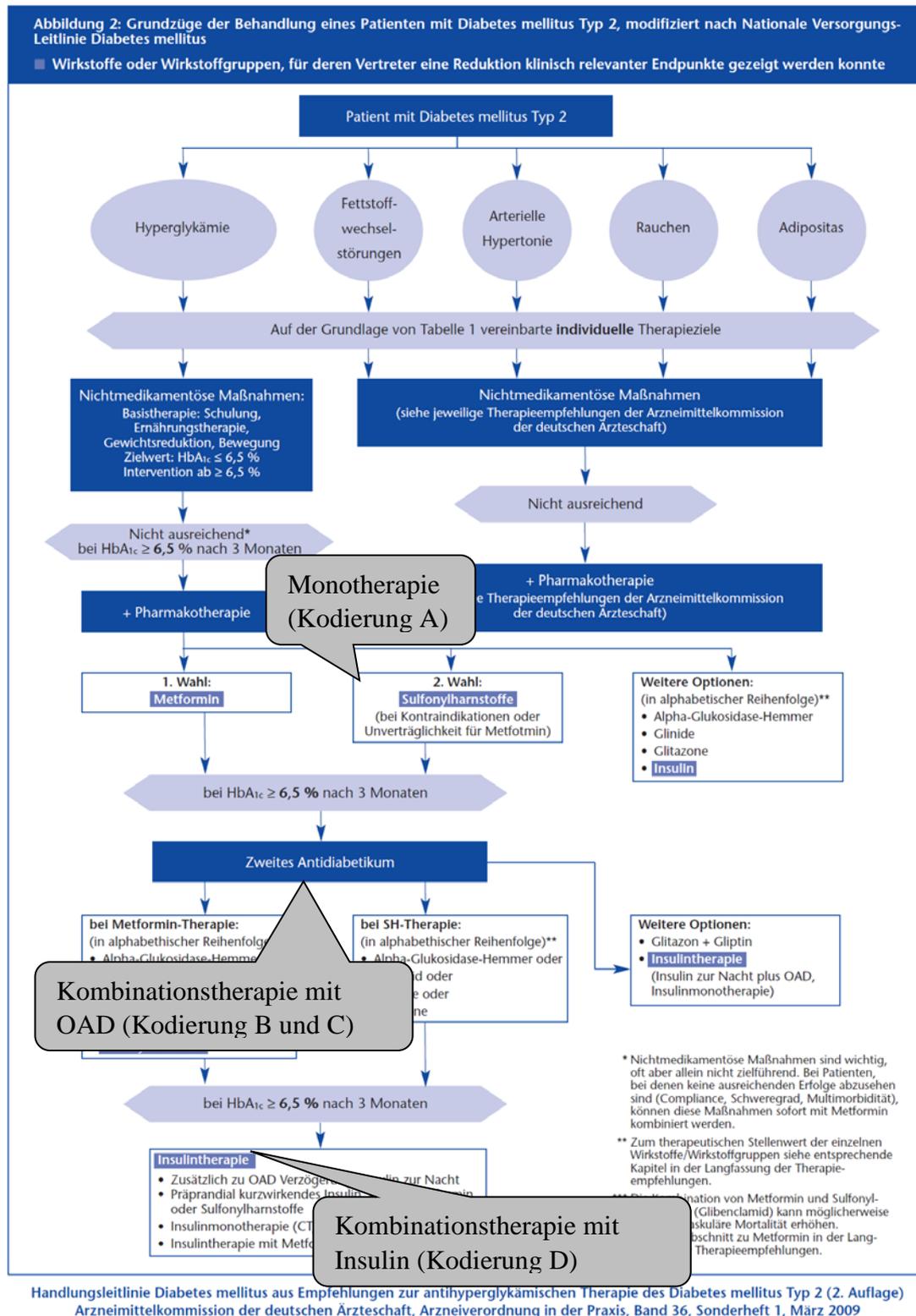


Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der AKdÄ (AkdÄ, 2009) mit Zielpopulation für Dapagliflozin in schraffierten Sprechblasen hinzugefügt).

Die Zielpopulation wurde immer nach der maximalen Patientenzahl ermittelt, in deren Therapie auf der jeweiligen Therapiestufe ein Bestandteil theoretisch durch Dapagliflozin ersetzt werden könnte. Zielpopulation der Monotherapie sind in Kodierung A Patienten, 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. Als Obergrenze für diese Patienten können in der statischen Schätzung diejenigen Patienten gelten, die alleine mit Sulfonylharnstoff oder alleine mit einem anderen OAD als Metformin behandelt werden. Sulfonylharnstoff ist auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Hein, 2012). Es ergeben sich 134.677 Patienten auf Sulfonylharnstoff und 86.700 Patienten auf anderer Monotherapie mit einem OAD. Zusammen sind das 221.377 Patienten im GKV-Bereich.

Basierend auf dem Therapieschema sowie o. g. Zahlen für die einzelnen Therapiestufen ergibt sich die Zielpopulation für Dapagliflozin:

Tabelle 3-F: Ableitung der Zielpopulation in Monotherapie (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)	Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten)
Alpha-Glukosidasehemmer	10.993	9.893
DPP-4-Inhibitoren	56.184	50.566
Glinide	21.552	19.397
Metformin	1.224.670	(#)
Sulfonylharnstoffe	149.641	134.677
Glitazone	7.604	6.844
Summe	1.470.644	221.377

Daten für 2011 aus (Altmann und Rex, 2012)

(*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18-74, keine mäßiggradige oder schwere Niereninsuffizienz), Nicht-GKV-Anteil noch nicht berücksichtigt

(+) als nicht orales Produkt nicht zur Zielpopulation von Dapagliflozin

(#) gehört nicht zur Zielpopulation, da die Gabe von Dapagliflozin in Monotherapie explizit eine Unverträglichkeit von Metformin voraussetzt (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012)

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive Monotherapie (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 ² oder Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre alt sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Gering +	221.377 *
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Restriktive Monotherapie (bei Metformin-Unverträglichkeit) in der Teilpopulation mit Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoff und wo die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist	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 ² oder Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre alt sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden und für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind , und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist (Teilpopulation).	Gering ++	86.700 §

+ 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.

*Beinhaltet eine Teilpopulation der Gesamtpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff therapierbar und für die Insulin noch nicht angezeigt ist (221.377-134.677= 86.700 Patienten).

++ Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzulässig 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.

(§) Teilpopulation aus der Gesamtpopulation 221.377, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelt wurde.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. In dieser Zielpopulation befinden sich aber auch Patienten, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden können. Im G-BA Beratungsgespräch vom 20.12.2011 wurde darauf hingewiesen (Hein, 2012), dass diese Patientenpopulation an geeigneter Stelle im Dossier dargestellt werden soll. Aufgrund der in 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Modul 4 (4.4.2 und 4.4.3), wurde der Zusatznutzen von Dapagliflozin für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen bestimmt.

Insbesondere auch für diejenige Patientengruppe, die mit der Vergleichstherapie, den Sulfonylharnstoffen, nicht behandelt werden kann (v. a. aufgrund häufigen Auftretens von Hypoglykämien und Gewichtszunahmen), bietet Dapagliflozin eine vergleichbar wirksame und besser verträgliche OAD-Therapiealternative.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen evidenzbasierten Therapieleitlinien für Diabetes mellitus Typ 2 der DDG sowie der AkdÄ und die darin angeführten Referenzen herangezogen. Die dritte deutsche Leitlinie, die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes des ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin, wird gerade überarbeitet. Zudem wurde auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zudem den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und den in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wie Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte sowie dem Auftreten von Hypoglykämien bei der antihyperglykämischen Therapie wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken und dem multizentrischen, prospektiven DiaRegis-Register gesucht (<http://www.herzinfarktforschung.de/index.php/publikationen.html>). Für die Studien zu kardiovaskulären Ereignissen wird auf die Literaturrecherche in Modul 4B (4.3.2.3.1.2) verwiesen.

Wie schon in Abschnitt 3.1.3 beschrieben wurden die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA von der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Informationen zu Dapagliflozin können auf der Homepage der EMA aus dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen werden. Die zitierten Publikationen zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurden zudem auch durch die Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel in Modul 4B (4.3.1.1.2) identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach speziell für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie (http://www.rki.de/cln_234/nn_205760/DE/Content/GBE/gbe_node.html?nnn=true), der DDG sowie der Gesamtorganisation diabetesDE (<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2011/>) aufgesucht. Bei dieser Suche wurden auf den Internetseiten sowie in den gefundenen Publikationen weitere Referenzen mit relevanten Veröffentlichungen, wie beispielsweise das Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen wie dem statistischen Bundesamt zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten wie Daten von einzelnen Krankenkassen vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Dapagliflozin wurde durch die Firma IMS Health eine Sonderstudie zur Behandlungssituation von Patienten mit Typ-2-Diabetes basierend auf den Daten des *IMS[®] Disease Analyzers* durchgeführt. Die entsprechenden Quellen finden sich in Modul 5 (Altmann und Rex, 2012).

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] Altmann, V. & Rex, J. 2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers.
- [3] AstraZeneca & Bristol-Myers Squibb. 2010. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients (NCT ID: NCT00660907)
- [4] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 64, 1121-9.
- [5] Bloomgarden, Z. T. C. 2008. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care*, 31, 1913-9.
- [6] Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
- [7] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol*, 9, 53.
- [8] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [9] Bundesärztekammer, KBV & AWMF 2011. Nationale Versorgungsleitlinie: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Version 1.3: Langfassung.
- [10] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes Version 1.0. Konsultationsfassung.
- [11] Bundesgesundheitsministerium. 2012. Krankenversicherung - Funktionen und Aufgaben. Verfügbar: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/grundprinzipien/funktionen-und-aufgaben.html>.
- [12] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [13] Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 9, 551-9.
- [14] Chernew, M. E., Shah, M. R., Wegh, A., et al. 2008. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. *Health Aff (Millwood)*, 27, 103-12.
- [15] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 21, 1477-83.

- [16] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich.
- [17] Ehlers, P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikerzt*, 40 (6+7), 296-299.
- [18] Einecke, D. 2008. Langfristiger Überlebensvorteil. *MMW-Fortschr. Med.*, 150, 14-16.
- [19] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht.
- [20] FDA. 2008. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention.
- [21] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [22] G-BA 2011. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 90, S. 2144.
- [23] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos S., et al. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html [Aufgerufen am 30.09.2012].
- [24] Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*, 104:A, 2799-2805.
- [25] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 8-13.
- [26] Hauner, H. 2012. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*, 8-13.
- [27] Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: DE, D. (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [28] Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. 2011. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [29] Hein 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
- [30] Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med*, 28, 919-23.
- [31] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus.
- [32] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*.
- [33] IQWiG. 2011a. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/v09-04-systematische-leitlinienrecherche-und.986.html?tid=1253&phlex_override_command=element [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [34] IQWiG. 2011b. *Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und*

- Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex_override_command=element&random=d4e235 [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [35] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 355, 2427-43.
- [36] Kellerer M., H. H. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [37] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [38] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt* 2012, 1-11.
- [39] Lange, C. & Ziese, T. 2010. Daten und Fakten; Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
- [40] Lange, C. & Müters, S. 2012. Daten und Fakten : Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.
- [41] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*, 6, 197-202.
- [42] Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care*, 27, 407-14.
- [43] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*, 11, 1138-44.
- [44] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [45] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2011. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, S131-S136.
- [46] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*, 17, 1397-403.
- [47] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [48] Ott, P., Benke, I., Stelzer, J., et al. 2009. ["Diabetes in Germany"(DIG) study. A prospective 4-year-follow-up study on the quality of treatment for type 2 diabetes in daily practice]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134, 291-7.
- [49] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358, 2560-72.
- [50] Pfister, M., Whaley, J. M., Zhang, L., et al. 2011. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*, 89, 621-5.
- [51] Pieper, L., Wittchen, H. U., Glaesmer, H., et al. 2005. [Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 48, 1374-82.
- [52] Pommer, W. 2007. Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland. *Nephrologe*, 2, 313-318.

- [53] Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 125.
- [54] Rathmann, W., Strassburger, K., Heier, M., et al. 2009. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabetic Medicine*, 26, 1212–19.
- [55] Rathmann, W., Tamayo, T., Schulze, M., et al. 2011. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_AG_EPI_310511.pdf (18.11.11)
- [56] Regionalbüros von WHO und IDF 1989. Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration.
- [57] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [58] Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., et al. 2007. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006063.
- [59] Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K., et al. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 15, e22-33.
- [60] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al. 2011. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*, 32, 1900-8.
- [61] Statistisches Bundesamt. 2012. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2011 nach Modell1-W1. Verfügbar: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>
- [62] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [63] Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., et al. 2011. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients - an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol*, 10, 66.
- [64] Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52, 2288-98.
- [65] UK Prospective Diabetes Study Group 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [66] von Lengerke, T., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., et al. 2010. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 496-504.
- [67] von Lengerke, T. & Krauth, C. 2011. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas*, 69, 220-9.
- [68] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ*, 12, 205-18.
- [69] Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. *Prävention und Versorgungsforschung* [Online]. Verfügbar: <http://www.detect-studie.de>.

- [70] World Health Organisation (WHO). 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
- [71] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Curr Med Res Opin*, 23, 2157-69.
- [72] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*, 28, 2948-61.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation	oral: einmal täglich je eine Filmtablette mit 10 mg Dapagliflozin	kontinuierlich	365
Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	oral: einmal täglich zwei Tabletten mit Glibenclamid à 3,5 mg	kontinuierlich	365
Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimepirid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	oral: einmal täglich eine Tablette mit Glimepirid à 2 mg	kontinuierlich	365
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie	oral: einmal täglich je eine Filmtablette mit 100 mg Sitagliptin	kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Forxiga® wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg Dapagliflozin (Fachinformation Forxiga, (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Es erfolgt keine Titrierung der Dosis. Die 5 mg-Wirkstärke wird nur als Anfangsdosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Als Vergleichstherapie sind die in Deutschland am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid jeweils in der Kombination mit Metformin aufgeführt. Die Tagesdosen für Glibenclamid, Glimepirid und Metformin orientieren sich an der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für 2011 (DIMDI, 2011) und den aktuellen Fachinformationen.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, kann bei einer Subpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden. Für diese wird derzeit vor allem eine Monotherapie mit einem DPP-4-Inhibitor eingesetzt (siehe Darstellung der Patientenzahlen in 3.2.4). Entsprechend wird diese Kombination in Tabelle 3-3 mit aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Dapagliflozin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	365
Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	365
Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimepirid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	365
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung: Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dapagliflozin	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten=365 DDD DDD=10 mg Dapagliflozin (=1 Tablette)
Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD DDD=7 mg Glibenclamid (=2 Tabletten à 3,5 mg)
Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimepirid	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD DDD=2 mg Glimepirid (=1 Tablette à 2 mg)
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD DDD=100 mg Sitagliptin (=1 Tablette à 100 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zu Daily Defined Doses (DDD)

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (*Daily Defined Dosis*, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2011 angeführt sowie auf den Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wird die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichte amtliche deutsche Fassung zugrunde gelegt (DIMDI, 2011). Die in der Tabelle angegebene DDD für Glimepirid (7 mg) entspricht der galenischen Formulierung als mikrokristalline Substanz (DIMDI, 2011).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten * (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dapagliflozin	Forxiga® 10 mg Packung mit 98 Tabletten: 219,90 € (PZN 9521278) Forxiga® 5 mg: 70,33 €** Packung mit 98 Tabletten (PZN 9521226)	191,35 €
Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Glibenclamid 3,5 mg Packung mit 180 Tabletten: 14,45 €(FB)	12,40 €
Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimepirid	Glimepirid 2 mg Packung mit 180 Tabletten: 26,69 €(FB)	24,64 €
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Januvia® 100 mg Packung mit 98 Tabletten: 187,67 €	163,20 €

FB: Festbetrag (GKV-Spitzenverband, 2011)

* Eine gesetzliche Änderung der Höhe des fixen Apothekenzuschlags von 8,10 € auf 8,35 € ist zum 1.1.2013 geplant.

**Die Wirkstärke Forxiga 5 mg wird laut Fachinformation nur bei einem sehr geringen Anteil von Patienten zu Beginn der Behandlung angewendet: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Aus diesem Grund wird in den folgenden Kostenberechnungen nur Bezug auf die Wirkstärke Forxiga 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige sowie die alternative Vergleichstherapie jeweils in der größten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung mit notwendiger andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. In einem anderen Verfahren für ein OAD ist das IQWiG in seiner Dossierbewertung dieser Argumentation explizit gefolgt ((IQWiG, 2011), S. 21).

Alle Berechnungen für Dapagliflozin sind auf Basis der ab 01.01.2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der neuen, nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet: GKV-relevanter Arzneimittelpreis=Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt. Gemäß §130 SGB V, Abs. 1 wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,05 Euro kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 16% des Herstellerabgabepreises (netto), bei generischen Substanzen 10%.

Die Kosten für Forxiga 10 mg Filmtabletten betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 98 Tabletten 219,90 € Hiervon sind 16% (vom Herstellerabgabepreis von 165,62 € d. h. 26,50 €) gesetzlicher Herstellerrabatt und 2,05 € Apothekenabschlag abzuziehen. Somit ergeben sich:

219,90 € - 26,50 € - 2,05 € = 191,35 €

Analog dazu wurden die Preise für die anderen am Markt befindlichen Arzneimittel berechnet. Die Kosten für Arzneimittel mit Festbeträgen wurden anhand der für 2012 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2011). Vom Festbetrag wurde jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen, da für Arzneimittel mit Festbetrag nach §35 oder §35a SGB V auf der Basis von §130a Abs. 3 SGB keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V gilt. Zwar kann für festbetragsregelte Substanzen dennoch nach §130a Abs. 3b ein 10%iger Abschlag anfallen, jedoch sind Arzneimittel vom Herstellerrabatt ausgeschlossen, deren Apothekeneinkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer mindestens um 30% niedriger als der jeweils gültige Festbetrag ist. Aufgrund dieser Variabilität in der Berechnung und da laut Lauer-Taxe heute für die Substanzen kein Herstellerrabatt besteht, wird nicht von einem 10% Abschlag für festbetragsregelte Substanzen ausgegangen.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1x pro Jahr	1
	Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	2-4x pro Jahr	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glibenclamid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker. Zusätzlich HbA1c, (und/oder) Fruktosamin und weitere Parameter (z. B. Blutfette)	1x pro Quartal	4
Glimepirid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimepirid: Regelmäßige Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c	1x pro Quartal	4
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1x pro Jahr	1
	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	2-4x pro Jahr	3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Dapagliflozin

Gemäß der Fachinformation (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012) für Dapagliflozin (Forxiga®) ist bei allen Patienten die Nierenfunktion zu überwachen. Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie und danach mindestens einmal jährlich
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert, mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr.

Als Mittelwert wurden drei Kontrollen pro Jahr mittels Kreatininbestimmung im Serum angenommen.

Sulfonylharnstoffe

Bei der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid (Euglucon®) sind laut Fachinformation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2008) Stoffwechselkontrollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchzuführen. Es werden dabei insbesondere Blut- und Harnzuckerbestimmungen sowie zusätzlich HbA1c-, Fruktosamin- und Blutfettwert-Bestimmungen aufgeführt.

Für Glimperid (Amaryl®) ist eine Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl) sowie eine Kontrolle des Blut- und Harnzuckers sowie des HbA1c-Wertes erforderlich (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2010). Als regelmäßiger Abstand wurde für das vorliegende Dossier eine einmal pro Quartal stattfindende Untersuchung angenommen, da in den Therapieleitlinien der DDG dies als Frequenz für die Therapie-Überwachung von Patienten mit Typ-2-Diabetes, insbesondere für HbA1c, empfohlen wird (Matthaei et al., 2009). Dies wurde deshalb auch als Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselfparameter angenommen.

Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor

Laut der Fachinformation für Sitagliptin (Januvia®) ist – analog zu Dapagliflozin und Metformin – bei allen Patienten die Nierenfunktion zu überwachen (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung¹	Kosten pro Einheit in Euro¹
Leberfunktionstest	5,25
Transaminasen	0,50
Kreatinin	0,25
Blutfette	0,50
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	0,50
Blutzuckermessung (=Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	4,25

¹ Erläuterungen und Begründung siehe unten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-8 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter ergeben. Die Kosten der GKV-Leistungen pro Einheit setzen sich aus den in Tabelle 3-G aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-(Einheitlicher Bewertungsmaßstab) Ziffern und den vorgegebenen Europreisen zusammen. Als Leberfunktionsparameter wurden die in der Literatur gängigen Laborwerte (Harris, 2005) verwendet (siehe Tabelle 3-G).

Zudem fallen Kosten für die venöse Blutentnahme an. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Versichertenpauschale. Allerdings verursachen zusätzliche Blutentnahmen dennoch für die GKV über die reine Laboruntersuchung hinausgehende Kosten. So können zunächst zusätzliche Besuche beim Arzt (Komplexpauschale) notwendig werden, die sonst nicht angefallen wären. Allerdings ist dieser Effekt schwer quantifizierbar. Die Blutentnahme sowie notwendige Befundrückmeldung an den Patienten wird dennoch regelmäßig zu zusätzlichen Kosten führen, selbst wenn diese vollständig in den EBM-Pauschalen einberechnet sein sollten. Diese Kosten entsprechen in der Höhe am ehesten EBM 12210 (Konsiliarpauschale für Laborärzte), die mit 225 Punkten bewertet ist. Nimmt man als Orientierungspunktwert 3,5048 Cent/Punkt an (für 2011, Zugriff 25.01.2012 unter <http://www.kvhh.net/kvhh/pages/index/p/180>; <http://www.kbv.de>), so ergeben sich für die EBM-Ziffer 12210: $225 \times 3,5048 \text{ Cent} = 7,89 \text{ Euro}$. Aus Gründen der Vereinfachung wird in diesem Dossier auf den gesonderten Ansatz der Blutentnahme verzichtet, sondern – wie in den meisten bisherigen Dossiers – nur die reinen Laborleistungen ausgewiesen. Es bestehen notwendige Blutentnahmen für alle Therapien – gerade auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien –, insofern erfolgt durch diesen Punkt keine Verzerrung der Ergebnisse.

Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im EBM-Katalog enthalten und in Tabelle 3-G aufgelistet.

Tabelle 3-G: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

Laborparameter	EBM-Ziffer	Kosten (€) *
Leberfunktion		
AP ¹	32068	0,25
Bilirubin gesamt	32058	0,25
Gamma-GT ²	32071	0,25
GOT ³	32069	0,25
GPT ⁴	32070	0,25
Thromboplastinzeit (Plasma)	32113	0,60
Albumin	32435	3,40
Niere		
Kreatinin	32066	0,25
Blutfette		
Cholesterin	32060	0,25
Triglyceride	32063	0,25
Blutbild		
Leukozyten	32036	0,25
Thrombozyten	32037	0,25
Blutzucker		
Fruktosamin	k. A.	k. A.
Glukose	32057	0,25
HbA1c ⁵	32094	4,00
Harnzucker	Nicht zutreffend	Nicht berechnungsfähig

k. A.: keine Angaben (im EBM nicht aufgeführt)

¹AP: Alkalische Phosphatase

²GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

³GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST= Aspartat-Aminotransferase)

⁴GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT= Alanin-Aminotransferase)

⁵HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

(*) EBM-Ziffern und ausgewiesener Euro-Betrag lt. EBM Katalog gültig ab 01/2012

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	0,25	24.905 (45% der Population: 221.377=99.620)
	Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	0,75	91.318 (55% der Population: 221.377=121.757)
Glibenclamid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker. Zusätzlich HbA1c, (und/oder) Fruktosamin und weitere Parameter (z. B. Blutfette)	19,00 (Blutzucker: 4x 4,25 Harnzucker: 0,00 Blutfette: 4x0,5)	4.206.163 (Population: 221.377)
Glimepirid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimepirid: Regelmäßige Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c	40,00 (Blutzucker: 4x 4,25 Leberfunktion: 4x5,25 Blutbild: 4x0,5 Harnzucker: 0,00)	8.855.080 (Population: 221.377)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	0,25	9.754 (45% der Teil-Population mit Unverträglichkeit 86.700 = 39.015)
	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	0,75	35.764 (55% der Teil-Population mit Unverträglichkeit 86.700=47.685)

Erläuterung:

Gemäß der Daten aus einer deutschen DMP Auswertung weisen rund 55% der Diabetespatienten eine leichtgradige Niereninsuffizienz auf (Pommer, 2007). Deshalb wurde dieser Prozentsatz für die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen angenommen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion	712,68+0,25	71.022.087 (45% der Population: 221.377=99.620)
	Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	712,68+0,75	86.865.097 (55% der Population: 221.377=121.757)
	Gesamte Zielpopulation		157.887.184 (Population 221.377)
Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	69,29 (Glibenclamid, Kontrollen: 730 Tbl*12,40 €180 Tbl+19,00)	15.339.212 (Population 221.377)
Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimepirid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	89,96 (Glimepirid: 365 Tbl * 24,64 €180 Tbl + 40,00)	19.915.075 (Population 221.377)
Alternative Vergleichstherapie: DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	608,09 (365 Tbl*163,20 €98 Tbl + 0,25)	23.724.631 (45% der Teil-Population mit Unverträglichkeit 86.700=39.015)
	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	608,59 (365 Tbl*163,20 €98 Tbl + 0,75)	29.020.614 (55% der Teil-Population mit Unverträglichkeit 86.700=47.685)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Gesamte Teilpopulation		52.745.245 (Population 86.700)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die in Tabelle 3-10 berechneten Preise beziehen sich auf die in Tabelle 3-6 angegebenen Preise für die jeweiligen Arzneimittel sowie auf die in Tabelle 3-9 angegebenen Zusatzkosten. Die Berechnungen sind zur besseren Nachvollziehbarkeit in Klammern angegeben.

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert. Exemplarisch für Dapagliflozin:

Packungsgröße: 98 Tabletten

Kosten pro Packung (98 Tabletten): 191,35 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365 Tabletten

Benötigte Packungen (à 98 Tabletten) pro Jahr und Patient: 3,72

→ Medikamentenkosten für Dapagliflozin betragen demnach 712,68 pro Patient und Jahr

Um die Kosten pro Patient angeben zu können, wurde für die Berechnung der Zusatzkosten die Zielpopulation gesplittet und zwar in Patienten mit normaler Nierenfunktion (45% der Patienten) sowie in Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten (55% Patienten) (Pommer, 2007). Die Zusatzkosten für die Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatininwert) fallen bei allen o. g. Arzneimitteln bzw. Wirkstoffkombinationen an und sind aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit der Untersuchung bei den beiden Gruppen verschieden hoch. Alle laut Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel notwendigen Laboruntersuchungen wurden berücksichtigt, wie für die Zusatzkosten in Tabelle 3-9 ermittelt.

Die Kosten für eine Monotherapie mit DPP-4-Inhibitoren wurden im Sinne einer zusätzlichen Information ergänzend dargestellt, da DPP-4-Inhibitoren bei denjenigen Patienten, die weder Metformin noch Sulfonylharnstoff vertragen, offenbar die verbreitetste alternative Therapieoption darstellen (siehe Tabelle 3-F).

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Ereignissen resultieren, gemäß der vorgegebenen Methodik nicht berücksichtigt werden können. Dies gilt insbesondere für die Punkte Hypoglykämie und Adipositas. Zu den Kosten der Hypoglykämie existiert eine umfangreiche Literatur, wobei viele Kosten bereits kurzfristig auftreten, z. B. Krankenhauseinweisungen. Je nach Schwere der Hypoglykämie und Ermittlungsmethode der Kosten ergeben sich signifikante Kosten pro Ereignis, bei schweren Hypoglykämien etwa 3000 € (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009)). Bei 179.605 Patienten entstehen bei einer Häufigkeit von schweren Hypoglykämien von nur 1% (Bramlage et al., 2010) Kosten in Höhe von etwa 539 Millionen Euro für die GKV. Diese Beispielrechnung illustriert die gewichtige Bedeutung der Kosten im Fall von Komplikationen und Nebenwirkungen versus den reinen Medikamentenkosten in Tabelle 3-10.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht insbesondere eine Adipositas beim Diabetes mellitus Typ 2 Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten auch schon kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). In der Kombination von Gewichtseffekt sowie den weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile (siehe Modul 4), sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Wille et al., 2011).

Letztlich wird darauf hingewiesen dass sowohl aus medizinisch-ethischer als auch aus Kostensicht dem „Gesamt-Management“ des Patienten und seiner individuellen Risikokonstellation eine große Bedeutung zukommt. Eine ausreichende Anzahl an therapeutischen Optionen, gerade auch mit verschiedenen Wirkmechanismen und Vorzügen, erscheint bedeutsam, um letztlich für den individuellen Patienten die richtige Therapie auswählen zu können. Die Wirkstoffklasse der oralen SGLT-2 Inhibitoren und spezifisch Dapagliflozin könnte als erstes klinisch verfügbares Medikament dieser Klasse einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal – wie weiter oben im Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnt – neben dem blutzuckersenkenden Effekt eben auch positive Effekte im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion sowie auf eine Blutdrucksenkung gezeigt wurden. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann für den Patienten belastende und für das Gesundheitssystem teure (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009) Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie

insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012) sind für Dapagliflozin zunächst Alter und Nierenfunktion zu berücksichtigen. So ergab – wie bereits dargestellt – eine Auswertung der DETECT Studie (Wittchen et al., 2007), dass die Gruppe der über 74-Jährigen insgesamt 27,9% der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5%) (Berechnung aus (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2011) Modul 3, S. 51). Dapagliflozin wird nicht empfohlen bei moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (Abschnitt 4.4 in (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012). Wie in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist diese Population zu 20,05% epidemiologisch bei Typ-2-Diabetes vertreten (Pommer, 2007) und reduziert entsprechend die Zielpopulation. Diese beiden Effekte konnten bei der Darstellung der Zielpopulation anhand der Auswertung des *Disease Analyzers* (Altmann und Rex, 2012) berücksichtigt werden, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Mögliche Steuerungswirkungen durch Therapiehinweise, Leitlinien etc. können die Versorgungsanteile deutlich beeinflussen, sind aber schwer in nachvollziehbarer Weise zu quantifizieren (IQWiG, 2011). Die Summe dieser Effekte ist in den beobachteten Anteilen des Marktes implizit berücksichtigt. Allerdings stellen alle bisherigen Darstellungen zur Anzahl von GKV-Patienten – insbesondere in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 – die Maximalanzahl dar, d. h., wenn der Versorgungsanteil 100% wäre.

Spezifisch bei der Diabetestherapie scheint bedeutsam, dass hier einige sehr wohldefinierte, die Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMPs und Leitsubstanzquoten. So regeln die DMPs welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Human-Insulin (G-BA, 2009). Während dies nicht normativ die Medikamentenwahl beeinflusst, so beinhalten doch die Verträge in der Regel ein oder mehrere Arzneimittelklassen (z. B. Metforminanteil) als Qualitätsziel. Aufgrund der damit gekoppelten Vergütung besteht ein Anreiz für den behandelnden Arzt, diese Ziele auch umzusetzen (beispielhaft: Vertrag in Nordrhein (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände, 2010)). In der Wirkung bedeutet dies, dass der Versorgungsanteil der nicht im DMP enthaltenen Medikamente reduziert wird. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Einflussfaktoren ist eine Quantifizierung für Dapagliflozin in seiner Anwendung (Kodierungen A-D) jedoch nicht verlässlich möglich. Hingegen bestehen sehr klar definierte Vorgaben für das, die Diabetes-Arzneimitteltherapie regulierende Instrument Leitsubstanzquoten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2011).

Arzneimittelgruppe (Leitsubstanzquote) KV	A09 Antidiabetika exklusive Insuline (Sulfonylharnstoffe und Metformin)
Baden-Württemberg	88,3 %
Bayern	85,8 %
Berlin	89,9 %
Brandenburg	88,0 %
Bremen	95,1 %
Hamburg	89,7 %
Hessen	88,5 %
Mecklenburg-Vorpommern	85,9 %
Niedersachsen	90,1 %
Nordrhein	89,1 %
Rheinland-Pfalz	85,5 %
Saarland	89,6 %
Sachsen	86,0 %
Sachsen-Anhalt	87,3 %
Schleswig-Holstein	91,1 %
Thüringen	87,0 %
Westfalen-Lippe	90,8 %
Zielwert 2012	89,0 %

Abbildung 6: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2012

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2011)

Während im Einzelfall damit eine freie Therapieentscheidung möglich ist, bedeutet dies für die Gesamtversorgung und die Versorgungsanteile, dass nur ein Anteil von ca. 11% für orale Arzneimittel außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe zur Verfügung steht. Allein also durch die Leitsubstanzquote erscheint die maximale Patientenzahl für Dapagliflozin bereits limitiert.

Bisher beobachtete Entwicklung

Hinzu kommt, dass realistischerweise eher eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung für Dapagliflozin zu erwarten ist, da – selbst auch für diejenigen Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet ist – alternative Therapieoptionen existieren (z. B. DPP-4-Inhibitoren). Im Übrigen sind auch die Versorgungsanteile dieser alternativen Therapieoptionen nur allmählich über die Jahre angewachsen. Der Anteil der Typ-2-Diabetiker, die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach Markteinführung von Sitagliptin (dem 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 (Altmann und Rex, 2012).

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4) sind keine deutlich unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse für Dapagliflozin beobachtet worden. Aufgrund dieser Daten lässt sich in der statischen Betrachtung keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Hinsichtlich der Patientenpräferenzen liegen noch keine Marktdaten vor, da es sich bei Dapagliflozin um ein Medikament handelt, das gerade erst zugelassen wurde. Jedoch ist bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Vermeidung / Verhinderung von Hypoglykämien und der Gewichtseffekte eine wichtige Rolle spielen, wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt wurde (Marrett et al., 2009). Aufgrund des therapeutischen Profils von Dapagliflozin erscheint deshalb eine gewisse Patientenpräferenz für Dapagliflozin innerhalb der OAD wahrscheinlich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Kosten werden deutlich geringere Gesamtkosten erwartet. Begründet ist dies durch den geringeren Versorgungsanteil von Dapagliflozin.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurde den jeweils gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen

Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (Stand Januar 2012), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Zusatzkosten wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel-Fachinformationen und den im EBM-Katalog angegebenen Vergütungen für Laboruntersuchungen berechnet. Die Informationssuche orientierte sich analog auch für die Kosten am Vorgehen der evidenzbasierten Medizin: von gesicherten, offiziellen Quellen absteigend zu weniger validen Datenquellen. Eine Literatursuche (Handsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (Medline, Embase). Zusätzlich erfolgte bei ökonomischen Daten und Informationen immer eine Validitätsüberprüfung anhand einer Freihandsuche, insbesondere in den Informationen der kassenärztlichen Vereinigungen, GKV (insbes. Spitzenverband, dem WidO), BMG und Gutachten, aber z. B. auch bei Berufsverbänden und anderen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

- [1] Altmann, V. & Rex, J. 2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers.
- [2] Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
- [3] Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., et al. 2010. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol*, 9, 53.
- [4] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [5] DIMDI. 2011. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011.
- [6] G-BA 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 35, 1542-1569.
- [7] GKV-Spitzenverband. 2011. Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes vom 28.06.2011 zur Festbetragsumrechnung für verschreibungspflichtige Arzneimittel auf die ab 01.01.2012 geltende Arzneimittelpreisverordnung gemäß § 35 Abs. 9 SGB V sowie zu Zuzahlungsfreistellungsgrenzen.

- [8] Harris, E. 2005. Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, 23, S. 115-119.
- [9] IQWiG. 2011. *Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/a11-19-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=1449&phlex_override_command=element [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [10] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2011. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2012. *Dt Ärzteblatt*, 108, A2565-2570.
- [11] KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände. 2010. Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern. Verfügbar: www.kvno.de/downloads/dmp_diab2_vertrag.pdf [Aufgerufen am 12.03.2012].
- [12] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*, 11, 1138-44.
- [13] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [14] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [15] Pommer, W. 2007. Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland. *Nephrologe*, 2, 313–318.
- [16] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2008. Fachinformation Euglucon.
- [17] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2010. Fachinformation Amaryl.
- [18] Scherbaum, W. A., Goodall, G., Erny-Albrecht, K. M., et al. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. *Cost Eff Resour Alloc*, 7, 9.
- [19] von Ferber, L., Koster, I. & Hauner, H. 2007. Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 115, 97-104.
- [20] von Lengerke, T., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., et al. 2010. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 496-504.
- [21] von Lengerke, T. & Krauth, C. 2011. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas*, 69, 220-9.
- [22] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ*, 12, 205-18.
- [23] Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. *Prävention und Versorgungsforschung* [Online]. Verfügbar: <http://www.detect-studie.de>.
- [24] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Curr Med Res Opin*, 23, 2157-69.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 10 mg Dapagliflozin (Forxiga®) 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 Sulfonylharnstoff, 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 m²) 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 ≥65 Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten ≥75 Jahren wird nicht empfohlen.

Entsprechend wurden bei der Darstellung und Ermittlung der Zielpopulation die Punkte Nierenfunktionsstörung und Alter ≥ 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 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-4-Inhibitoren 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, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

Die Fachinformation führt auf (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012):

„[...]

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Wenn Dapagliflozin in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Die Anwendung von Forxiga bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung angezeigt.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Im Allgemeinen wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen. Die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung wird der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Forxiga kann einmal täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Forxiga sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (Patienten mit $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ oder einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo. Die Anwendung von Forxiga bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ oder einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Die Anwendung von Forxiga wurde bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ oder $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) nicht untersucht.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Dapagliflozin und danach mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- wenn sich die Nierenfunktion einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert, mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr. Wenn die Nierenfunktion bis unterhalb von $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ oder $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ abfällt, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Exposition gegenüber Dapagliflozin erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts

Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks (siehe Abschnitt 5.1), die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.

Dapagliflozin wird nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten (siehe Abschnitt 4.5) oder einen Volumenmangel haben, z. B. aufgrund einer akuten Erkrankung (wie einer Erkrankung des Magen-Darm-Trakts).

Mit Vorsicht sollte bei Patienten vorgegangen werden, für die ein Dapagliflozin-induzierter Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte, wie zum Beispiel Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Bei Patienten, die Dapagliflozin erhalten, wird im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können, eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit Dapagliflozin empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Harnwegsinfektionen

In einer gepoolten Analyse bis zu 24 Wochen wurde unter Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo häufiger über Harnwegsinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pyelonephritis wurde gelegentlich beobachtet und trat ähnlich häufig auf wie bei der Kontrollgruppe. Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für

Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder eine Behandlung mit Antihypertensiva, die die Nierenfunktion beeinflussen können, wie *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I) und Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern (ARB), wahrscheinlicher. Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).

Bei den ≥ 65 -jährigen Personen war der Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen, bei denen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Nierenfunktionsstörung oder einem Nierenversagen auftraten, höher verglichen mit Placebo. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung in Bezug auf die Nierenfunktion waren Anstiege des Serum-Kreatinins, von denen die meisten vorübergehend und reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei älteren Patienten kann das Risiko für einen Volumenmangel erhöht und eine Behandlung mit Diuretika wahrscheinlicher sein. Bei Personen im Alter von ≥ 65 Jahren hatte ein größerer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einem Volumenmangel (siehe Abschnitt 4.8).

Therapeutische Erfahrungen mit Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt. Es wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen, eine Therapie mit Dapagliflozin zu beginnen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Herzinsuffizienz

Erfahrungen bei Patienten mit NYHA-Klasse I-II sind begrenzt, und es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse III-IV vor.

Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

Obwohl ein kausaler Zusammenhang zwischen Dapagliflozin und Blasenkrebs unwahrscheinlich ist (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3), wird die Anwendung von Dapagliflozin bei Patienten, die gleichzeitig mit Pioglitazon behandelt werden, vorsichtshalber nicht empfohlen. Vorhandene epidemiologische Daten für Pioglitazon deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei mit Pioglitazon behandelten Diabetes-Patienten hin.

Erhöhter Hämatokrit

Bei der Behandlung mit Dapagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); daher ist bei Patienten mit bereits erhöhtem Hämatokrit Vorsicht geboten.

Nicht untersuchte Kombinationen

Dapagliflozin ist nicht in Kombination mit Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren oder *Glucagon-like-Peptide-1*-(GLP-1)-Analoga untersucht worden.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dapagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glukuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *In-vitro*-Studien hemmte Dapagliflozin weder Cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht zu erwarten, dass Dapagliflozin die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff-metabolisierender Enzyme) wurde eine 22%ige Abnahme der systemischen Exposition (AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55%ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31%igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Andere Wechselwirkungen

Die Auswirkungen von Rauchen, Ernährungsweise, pflanzlichen Mitteln und Alkoholkonsum auf die Pharmakokinetik von Dapagliflozin wurden nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Forxiga[®] ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Dapagliflozin zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine speziellen Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über die Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten und die Hinweise in der Produktinformation hinausgehen. Zur weiteren Evaluation identifizierter/potentieller Risiken werden darüber hinaus die Durchführung pharmakoepidemiologischer Studien, einer kardiovaskuläre *Outcome*-Studien (mit speziellen Fokus auf weitere mögliche Risiken wie z.B. Blasenkarzinom, Brustkrebs, Prostatakarzinom, Knochenfrakturen, Leberschäden) und die spezielle Auswertung kardiovaskulärer Ereignisse sowie von Leberschäden in laufenden Phase-IIb- und Phase-III-Studie gefordert. Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) aufgelistet (European Medicines Agency (EMA), 2012), siehe auch Modul 5: Identifizierte Risiken: genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen. Potentielle Risiken: Hypoglykämie, Volumenmangel, klinische Folgen eines erhöhten Hämatokrits, Nieren-Funktionseinschränkung/-versagen, Knochenfrakturen, Leberstörung, Blasenkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs, *Off-label*-Verwendung von Dapagliflozin in spezifischen Populationen, Keine/begrenzte Informationen vorhanden: pädiatrische Population, ältere Patienten, Schwangerschaft/Stillzeit, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich terminaler Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit von Hämo- oder Peritonealdialyse, mittelschwere/schwere Leberfunktionseinschränkung, dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III, IV).

Bei allen aufgeführten Risiken wird primär auf die Routine-Risikominimierungs- und Pharmakovigilanz-Aktivitäten verwiesen (European Medicines Agency (EMA), 2012). Zusätzlich werden pharmakoepidemiologische Studien zur weiteren Evaluation identifizierter/potentielle Risiken (schwere Komplikationen von Harnwegsinfektionen, akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen, Karzinome, Knochenmineraldichte, kardiovaskuläre *Outcome*-Studie, Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko) und eine Arzneimittel-Anwendungsstudie (u.a. mit dem Ziel der Identifizierung von *Off Label-Use*) gefordert. Um Daten zur Anwendung bei älteren Patienten zu generieren, werden zwei der Studien stratifiziert, so dass an diesen beiden Studien 40 % der Patienten >65 Jahre sein werden.,

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk Management Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Forxiga[®] Fachinformation, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Forxiga[®] implementiert ist.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

- [1] Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
- [2] European Medicines Agency (EMA). 2012. European Public Assessment Report (EPAR) Dapagliflozin.