

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dapagliflozin/Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)
(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen
Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und
Bewegung bei Patienten, die mit Metformin allein nicht
ausreichend kontrolliert sind*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	65
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	66
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	112
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
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).....	90
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Ergebnisse aus CVD-REAL (Kosiborod et al., 2017) & CVD-Nordics (Birkeland et al., 2017; Persson et al., 2017)	33
Tabelle 3-B: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus.....	40
Tabelle 3-C: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht ^a	48
Tabelle 3-D: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2022.....	51
Tabelle 3-E: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: Gesamtpopulation; Hoffman F. et al.: 18 bis 79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation, Tamayo et al. 2016: >40 Jahre)	54
Tabelle 3-F: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten nach Therapie (Jahr 2015)	57
Tabelle 3-G: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Zweifach-Kombinationstherapie (Jahr 2015).....	58
Tabelle 3-H: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2015)	60
Tabelle 3-I: Verhältnis der Populationen in Monotherapie (Jahr 2015)	63
Tabelle 3-J: Anteile der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Metformin als Ersttherapie (Jahr 2015).....	63
Tabelle 3-K: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin als Ersttherapie (Jahr 2015)	64
Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung RMP (Tabelle V-22)	113

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	21
Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2012 am DMP Diabetes in einer Region	30
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Dapagliflozin, dem ersten klinisch verfügbaren Inhibitor von SGLT-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter 2).....	37
Abbildung 4: Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen und Geschlecht ...	49
Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	61
Abbildung 6: Einfluss verschiedener Steuerungsmaßnahmen auf die Verordnungspraxis	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE-I	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (angiotensin-converting enzyme inhibitor)
AD	Antidiabetikum
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
aEMR	Anonymized Electronic Medical Records
AHP	Analytischer Hierarchieprozess
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ARB	Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AWG	Anwendungsgebiet
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BMI	Body Mass Index
BWS	Best-Worst Scaling
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
CrCl	Kreatinin-Clearance
C _{max}	Maximalkonzentration
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DECLARE-TIMI	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Abkürzung	Bedeutung
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DIAB-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HHF	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Abkürzung	Bedeutung
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LADA	Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (latent autoimmune diabetes in adults)
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	MACE: Major adverse cardiac events
NSAR	Nichtsteroidales antiinflammatorisches Arzneimittel
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
RSA-ÄndV	Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2)
SIT	Supplementäre Insulintherapie
TK	Techniker Krankenkasse
UDP	Uridin-5'-diphosphat
UGT1A9	UDP-Glukuronosyltransferase 1A9
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.

AstraZeneca hat nach § 14 Abs. 1 und 1a der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga[®], Xigduo[®]) einen Antrag für eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eingereicht. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse liegen in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase-IV-Studie, der Studie DapaZu (D1689C00014), vor. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse (G-BA (Klipper), 2015; G-BA (Löbker), 2015) wurden beim Design der Studie entsprechend berücksichtigt. Die Studie DapaZu ermöglicht einen direkten Vergleich von Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff und liefert damit neue Evidenz für das Anwendungsgebiet Add-on Metformin. Die Daten der Studie DapaZu werden in dem Modul 4 A des Forxiga[®]-Dossiers und in dem Modul 4 A des Xigduo[®]-Dossiers dargestellt und für die Ableitung eines Zusatznutzens für Dapagliflozin herangezogen. Für die Zulassungsstudie D1690C00004 von Dapagliflozin/Metformin, die auch bereits dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, wird der Datenschnitt zu 208 Wochen eingereicht. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen, neben den neuen Erkenntnissen der Studie DapaZu, im Rahmen der Studie D1690C00004 somit Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Demnach ist die Evidenz aus Studie D1690C00004 ebenfalls bewertungsrelevant. Dem Antrag auf eine erneute Nutzenbewertung von Dapagliflozin (Forxiga[®], Xigduo[®]) wurde vom G-BA stattgegeben (G-BA, 2017).

Xigduo[®] ist eine Kombinationstherapie aus dem Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitor Dapagliflozin und Metformin. Die Fachinformation von Xigduo[®] (AstraZeneca GmbH, 2017) legt fest:

“Xigduo[®] ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.”

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Abschnitt 3.2.1) sowie der Empfehlungen des G-BA in den Beratungsgesprächen zu Dapagliflozin (G-BA (Hein), 2012; G-BA (Wink), 2017) und Saxagliptin (G-BA (Klipper), 2012) sowie Metformin+Saxagliptin (G-BA (Brunschier), 2011) erfolgt bei der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus zur Nutzenbewertung eine Differenzierung der Kombinationstherapie. Die Evidenz im Dossier zur Nutzenbewertung wird in folgendem Anwendungsgebiet dargestellt:

Anwendungsgebiet

- A** Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 – **Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin (Xigduo®)**

Weitere Anwendungsgebiete von Dapagliflozin sind nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, da sich die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse auf das Anwendungsgebiet der Kombinationstherapie mit Metformin beziehen.

In **Anwendungsgebiet A (Kombinationstherapie von Metformin+Dapagliflozin [Xigduo®])** ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin+Sulfonylharnstoff

oder

Metformin+Empagliflozin

oder

Metformin+Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren [insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker] und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹).

¹ Genaue Operationalisierung siehe Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827 (Marso et al., 2016).

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 zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie hat am 24. März 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-017). Entsprechend diesem Beratungsgespräch und der finalen Niederschrift ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (**Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Metformin**) die Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid) oder Metformin und Empagliflozin (G-BA (Wink), 2017).

In der Nutzenbewertung des IQWiG für Komboglyze[®] wurde angemerkt, dass der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen hat: „Diese hat zum Inhalt, dass in den Therapiesituationen, in denen Empagliflozin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, nun auch Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt.“ Basierend auf dieser Information wird zusätzlich noch **Metformin+Liraglutid** für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt (IQWiG, 2017).

Dem Vorschlag des G-BA wird gefolgt.

Der Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (Modul 4 A) wird auf der Basis der für die erneute Nutzenbewertung durchgeführten Studie DapaZu (D1689C00014) sowie der Zulassungsstudie (D1690C00004) mit Metformin+Sulfonylharnstoff (Glimperid bzw. Glipizid) durchgeführt und daraus der Zusatznutzen für Metformin+Dapagliflozin abgeleitet (Begründung siehe Abschnitt 3.1.1).

Die Studie DapaZu (D1689C00014) vergleicht Metformin+Dapagliflozin mit Metformin+Glimperid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit der maximal tolerierbaren Metformindosis zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist und entspricht damit den Anforderungen des G-BA an das vorliegende Anwendungsgebiet und die vom G-BA vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geplant und entsprechend der Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Daher entspricht die Studie gänzlich den Anforderungen des G-BA an eine Studie für die Nutzenbewertung im Allgemeinen und für das vorliegende Anwendungsgebiet im Speziellen. Des Weiteren wurde die Studie überwiegend in deutschen Zentren durchgeführt, wodurch die Ergebnisse der Studie DapaZu unzweifelhaft auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die Zulassungsstudie (D1690C00004), die auch bereits dem Beschluss nach § 35a SGB V zu Dapagliflozin/Metformin vom 07. August 2014 zugrunde lag, ist eine randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, Phase-III-Studie. Der G-BA hat die Studie damals mit der Begründung eines nicht zulassungskonformen Einsatzes der Wirkstoffe in den Behandlungsarmen im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt (siehe Beschluss vom 06. Juni 2013). Aufgrund der jüngsten Bewertungspraxis des G-BA wird die Studie D1690C00004 nun erneut dargestellt. Der Zusatznutzen wird basierend auf dem Datenschnitt zu 208 Wochen abgeleitet. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen im Rahmen der Studie D1690C00004 somit, wie vom G-BA im Beschluss vom 6. Juni 2013 gefordert, Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Im Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im Anwendungsgebiet Empagliflozin in Kombination mit Metformin, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, obwohl auch in dieser Studie Wirkstoffe entgegen der Zulassung eingesetzt wurden. In der Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin+Dapagliflozin und Metformin+Glipizid bei Typ-2-Diabetes-Patienten, deren Blutzuckerwert mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, verglichen. Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit keine Zulassung in Deutschland. Der G-BA vermerkt in den Tragenden Gründen zu Metformin+Saxagliptin: „Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.“ (G-BA, 2013).

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.

Nicht zutreffend; es hat ein Beratungsgespräch stattgefunden.

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 die Anträge und die Niederschriften zu Beratungsgesprächen mit dem G-BA sowie Information auf der Homepage des G-BA (<https://www.g-ba.de/>).

Fachinformationen wurden über Fachinformation.de aufgerufen (www.fachinfo.de).

Weitere Literatur stammt aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie der bereits beim pharmazeutischen Unternehmer vorhandenen Literaturbibliotheken.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. 2017. Fachinformation Xigduo[®] (Metformin+Dapagliflozin), Stand 11/2017.
2. G-BA. 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. 2. Mai 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
3. G-BA 2017. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V; ANR: 2017-A14-002.
4. G-BA (Hein) 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
5. G-BA (Klipper). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-106 Saxagliptin/Dapagliflozin.
6. G-BA (Löbker). 2015. Beratungsanforderung 2015-B-033, in Ergänzung zu 2014-B-106 Dapagliflozin/Saxagliptin bzw. Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
7. G-BA (Wink). 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß, § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-017 - Dapagliflozin zur Behandlung des Typ II Diabetes.
8. G-BA (Brunschier) 2011. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-020, Metformin-Saxagliptin (fixe Kombination).

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

9. G-BA (Klipper) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
10. IQWiG. 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 554: Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff am: 08.11.2017]
11. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., et al. 2016. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 375(4), 311-22.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Diabetes mellitus vom „Typ 2“ wird als eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben dem Glukosestoffwechsel ist der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; AkdÄ., 2009; Matthaei et al., 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die eine wichtige Rolle spielende gestörte Glukosetoleranz mit Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit Hyperinsulinämie, einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer & Häring, 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ((Kellerer & Häring, 2011), S. 70), die sich auf Mortalität, Morbidität und die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) auswirken.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes mellitus verläuft anfangs oft asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt die Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Folgeschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven, manifestiert (Icks et al., 2005; AkdÄ., 2009; Heidemann et al., 2013; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislaufferkrankungen, 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 (Häussler et al., 2010; Kellerer & Häring, 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Trotz verbesserter Diagnostik und erweiterter Behandlungsoptionen

erfahren die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche Beschwerden, die mit der Therapie verbundene Belastung sowie durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (AkdÄ., 2009). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nicht-Diabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel & Schultz, 2004).

Ökonomische Bedeutung

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes mellitus ergibt sich durch die Kosten der Versorgung sowie aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit. Dabei ist zu beachten, dass die Kosten für die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen mehr als das Dreifache derjenigen Kosten betragen, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen (Häussler et al., 2010). Aufgrund der großen Fallzahl und der hohen Gesamtkosten spielen der Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (RSA), und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen, eine große Rolle (Drösler et al., 2011). Auch durch die Therapie verursachte Nebenwirkungen, insbesondere schwere Hypoglykämien, spielen für die Kosten für die GKV eine nicht unbedeutende Rolle (Holstein et al., 2002).

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie wird je nach Publikation zwischen 5,2% und 15,3% angegeben (Thefeld, 1999; Burger & Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Wittchen et al., 2007; RKI, 2011; International Diabetes Federation, 2015; Heidemann et al., 2016). Aktuelle Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) ergaben, dass bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert wurde (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%) (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2016). Dies entspricht rund 4,6 Millionen (Mio) Patienten in Deutschland im Alter von 18 bis 79 Jahren (Heidemann et al., 2013). Etwa 80 bis 95% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012; International Diabetes Federation, 2015; Rathmann et al., 2016). Typ-2-Diabetes mellitus 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 bis 28% (Hauner, 2012; Rathmann et al., 2016). Das Erstmanifestationsalter des Typ-2-Diabetes sinkt infolge des wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdomineller Adipositas in Verbindung mit der weiten Verbreitung von Bewegungsmangel zunehmend (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Therapie

Der Erfolg der Behandlung, dargestellt als Qualität der Blutglukoseeinstellung, lässt sich anhand des HbA1c-Wertes (Glykiertes Hämoglobin) beurteilen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin im Blut (sogenannter „Langzeit-

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Blutzuckerwert“) an, der den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen widerspiegelt (Reinauer & Scherbaum, 2009). Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes mellitus „[...] soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden.“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Therapieempfehlungen stellen dabei zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von einer apodiktischen Festlegung von HbA1c-Zielwerten ab. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf weniger als 6,5% sollte nur erfolgen, wenn sie durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut der evidenzbasierten NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) soll bei Nichterreichen des HbA1c-Zielkorridors von 6,5% bis 7,5% zeitnah (i. e. nach 3 bis 6 Monaten) eine Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften (Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung des Low Density Lipoproteins [LDL-Cholesterins]) heute als orales Antidiabetikum (OAD) der ersten Wahl angesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose ist jedoch eine Kombinationstherapie mit anderen OAD oder Insulin angezeigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

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 (UKPDS) Group, 1998; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) und auch in der deutschen Versorgungsrealität bestätigt (Tschöpe et al., 2011). Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt jedoch in der Regel im Behandlungsverlauf nach (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Des Weiteren werden bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als häufigste unerwünschte Wirkungen Hypoglykämien und Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Das im Vergleich zu Placebo bzw. zu anderen Antidiabetika häufige Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen bestätigte sich auch anhand einer systematischen Literatursuche (AMS GmbH, 2014).

Mögliche ungünstige Wirkungen der Sulfonylharnstoffe auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens durch Bindung an extrapankreatische

ATP (Adenosintriphosphat)-regulierte Kaliumkanäle und damit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle werden diskutiert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dieser Punkt wird auch in einem Konsensus-Statement der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) als möglicher Nachteil der Sulfonylharnstoffe genannt (Inzucchi et al., 2012; American Diabetes Association., 2015). Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen, mit und ohne Metformin, haben einen Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität gezeigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), was auch eine systematische Literatursuche bestätigte (AMS GmbH, 2014). Sulfonylharnstoffe sind für die Langzeitmonotherapie nur bedingt geeignet und werden als Monotherapie nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). In der Kombinationstherapie fassen Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zusammen: „Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Blutzuckersenkung: Zielkorridor und Normnähe

Die aktuelle NVL zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes mellitus gibt einen Zielkorridor an, der „im Regelfall angestrebt werden sollte“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dieser HbA1c-Zielkorridor zur Prävention von diabetischen Folgekomplikationen liegt zwischen 6,5% und 7,5%. Dabei wird, u. a. basierend auf den Möglichkeiten und Nebenwirkungsprofilen der jeweiligen blutzuckersenkenden Substanzen, für Metformin ein HbA1c-Wert um 7,0%, bei guter Verträglichkeit auch darunter, empfohlen. Hingegen wird für Glibenclamid und Insulin eine maximale Senkung auf 7% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Damit berücksichtigt die aktuelle S3-Leitlinie die Problematik einer normnahen Therapiestrategie, wie sie auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Basis der aktuellen Studienlage herausgearbeitet wurde (IQWiG, 2011a). Auch in der Leitlinie wird die Evidenz zu den Sulfonylharnstoffen kritisch bewertet und auf das Nebenwirkungsprofil hingewiesen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Leitlinie stellt weiterhin fest, dass die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen durch eine normnahe Glukosestoffwechseleinstellung gut belegt ist, wohingegen der Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage weniger fundiert ist. Auf der Basis der bestehenden Evidenz findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Adipositas-Gesellschaft die Empfehlung, bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bevorzugt andere Substanzklassen als Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin einzusetzen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. et al., 2014).

Therapiealgorithmus

In Abbildung 1 ist ein Flussdiagramm zu den im Folgenden beschriebenen Therapiealgorithmen dargestellt.

Die aktuelle NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) empfiehlt zunächst eine Basistherapie u. a. beinhaltend Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung. Gelingt es durch diese Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ und $< 7,5\%$, bzw. individuelles HbA1c-Ziel), wird eine Pharmako-Monotherapie, vorzugsweise mit Metformin, empfohlen. Im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Monotherapie mit Humaninsulin oder Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) als Therapien mit in Endpunktstudien nachgewiesenem Nutzen sowie andere Sulfonylharnstoffe, Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer oder Glukosidasehemmer als Alternativen ohne entsprechend nachgewiesenen Nutzen. DDG und DGIM befürworten für diese Therapiestufe bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen DPP-4-Inhibitoren, Insulin, SGLT-2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe/Glinide, Glukosidasehemmer sowie Pioglitazon.

Falls das individuelle Therapieziel nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten nicht erreicht wird, sollte laut Leitlinie entweder Insulin oder eine Zweifach-Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die DEGAM/AkdÄ gibt auf dieser Stufe keine klare Therapieempfehlung, sondern stellt drei Optionen dar: Metformin plus Insulin, Metformin plus Glibenclamid oder Metformin plus DPP-4-Inhibitor. Die Empfehlung von DDG/DGIM ist eine Zweifachkombination aus Metformin (soweit verträglich) und einem der folgenden, alphabetisch gelisteten Wirkstoffe: DPP-4-Inhibitor, Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitor, Sulfonylharnstoff/Glinid sowie Pioglitazon.

Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht auf das patientenindividuelle HbA1c-Ziel gesenkt werden kann, wird gemäß DEGAM/AkdÄ eine intensivierete Insulintherapie mit oder ohne Metformin empfohlen, während die DDG/DGIM zusätzlich zu OAD (insbesondere Metformin, eventuell DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor) Verzögerungsinsulin oder Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonisten oder verschiedene Insulinschemata empfiehlt.

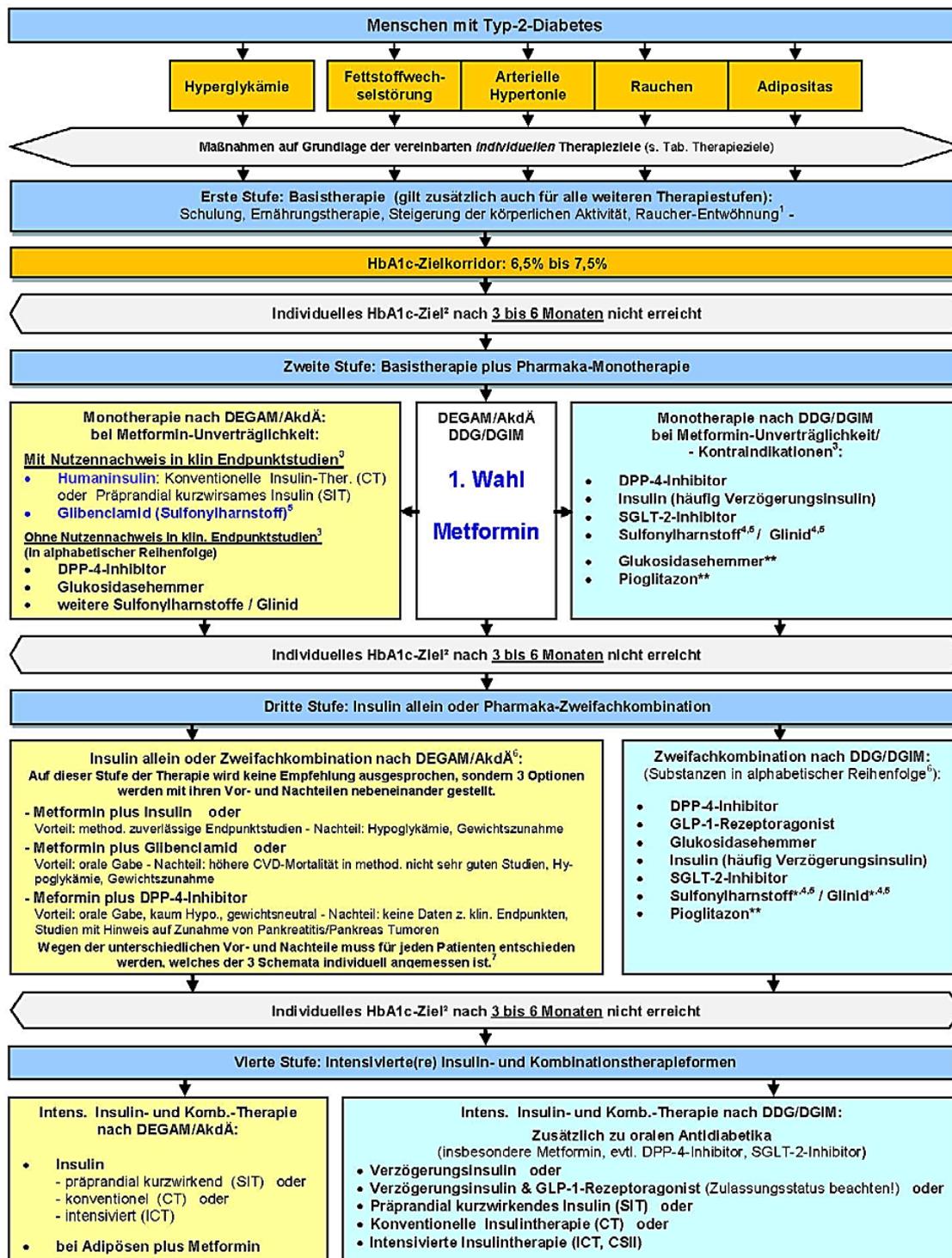


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014)

AD: Antidiabetika; AkdÄ: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; AWG-A: Anwendungsgebiet A; CSSI: kontinuierliche subkutane Insulininfusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SIT: Supplementäre Insulintherapie

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

In der NVL besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Eine Therapieinitiierung mit Metformin stellt auch bezogen auf die entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten eine wirtschaftliche Option zur Erstlinientherapie dar. Zudem handelt es sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoff ein Festbetrag gilt (GKV-Spitzenverband, 2017). Es gibt jedoch eine Population, für die Metformin nicht geeignet ist, insbesondere aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Metformin-Unverträglichkeit) und/oder Kontraindikationen wie einer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²). Bei diesen Patienten kommt als Therapiealternative ein Sulfonylharnstoff in Betracht, gemäß DDG/DGIM aber auch andere orale Therapeutika wie SGLT-2-Inhibitoren. Auf die bei Sulfonylharnstoffen in Mono- oder Kombinationstherapie häufiger auftretenden Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen wurde bereits hingewiesen, wobei die NVL diese Punkte ausführlich hervorhebt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Bei der Therapie mit Kombinationen OAD muss die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten und an den Vor- und Nachteilen sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen individuell orientiert werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der G-BA empfiehlt (im Therapiehinweis zu den Gliptinen) Metformin und Sulfonylharnstoffe bzw. deren Kombination als zu bevorzugende OAD. Begründet wird die Empfehlung mit einem belegten Langzeitnutzen und niedrigen Kosten (G-BA, 2010). Die aktuelle NVL folgt dieser Empfehlung nur eingeschränkt und bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Kombination insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte als unklar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils für die Wahl des zweiten OAD nach Metformin wird auch im Positionspapier 2012 von ADA und EASD betont (Inzucchi et al., 2012), eine Position, die auch im 2015 publizierten Update zu diesem Paper beibehalten wurde (Inzucchi et al., 2015). Auch dort wird vor allem auf die mögliche Gewichtszunahme und das erhöhte Hypoglykämierisiko hingewiesen. In der NVL wird für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Weiterhin wird angemerkt, dass speziell die Kombination aus Metformin und Glibenclamid nur dann verabreicht werden soll, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können, und der Patient eingehend über das mögliche kardiovaskuläre Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Kombination aus Metformin mit einem Sulfonylharnstoff stellt, bezogen auf die reinen entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten, die wirtschaftlichste Therapieoption zur Zweitlinientherapie dar. Es handelt sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoffe ein Festbetrag gilt (GKV-Spitzenverband, 2017).

Einheitlich empfiehlt die Leitlinie ab der dritten Stufe – neben anderen Optionen – Humaninsulin in Kombination mit Metformin als Therapiealternative zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Entsprechend ist die Insulintherapie als Insulin (ab der zweiten Stufe) bzw. Insulin plus Metformin (ab der dritten Stufe) als Option zu berücksichtigen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Xigduo® (AstraZeneca GmbH, 2017):

„Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“

Die Zielpopulation für Metformin+Dapagliflozin entspricht demnach mehreren Untergruppen von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. In Anwendungsgebiet A ist die Zielpopulation folgendermaßen definiert:

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, bei maximal verträglicher Dosis von Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und deshalb zusätzlich ein weiteres OAD erhalten und für die Insulin noch nicht angezeigt ist.

In Anbetracht der Dosierung handelt es sich dabei um Patienten, die Metformin in einer Dosierung von mindestens 1.700 mg/Tag erhalten.

Unter Beachtung der Angaben in Abschnitt 4.4 der Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2017) wird die Zielpopulation zusätzlich eingeschränkt auf erwachsene Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 60 mL/min, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden.

Dies betrifft auch die Patienten, die bereits mit der freien Kombination aus Dapagliflozin und Metformin (mindestens 1.700 mg/Tag) behandelt werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapieziele

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist Typ-2-Diabetes mellitus eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen. Als Therapieziele für den Typ-2-Diabetes mellitus gelten auf der Basis der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014):

- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere Hypoglykämien, und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Reduktion von Morbidität und Mortalität

Diese Therapieziele stimmen mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der World Health Organization (WHO) und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent-Deklaration, überein (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Sie gehen in einigen Punkten aber über diese früher formulierten

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Ziele hinaus, da u. a. die Förderung der Therapieadhärenz, eine Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten und Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) gefordert werden.

Die Ziele, die im Rahmen nationaler Disease Management Programm (DMP) verfolgt werden, umfassen einen Großteil der Ziele der aktuellen evidenzbasierten deutschen Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Das IQWiG hat zuletzt im Jahr 2011 eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (IQWiG, 2011b). Die Ziele der DMP sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (IQWiG, 2011b), S. 68):

- „1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellagen,
2. Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
3. Vermeidung der mikrovaskulären 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.“

Diese Ziele wurden auch nach einer Aktualisierung der DMP im Jahr 2016 beibehalten (G-BA, 2016). Im Folgenden wird kurz auf einige ausgewählte Therapieziele eingegangen und deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

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

Aufgrund der uneinheitlichen Definition und unterschiedlicher verwendeter Grenzwerte 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 Typ-2-Diabetes mellitus bisher unterschätzt wurden (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Hinzu kommt, dass eine Hypoglykämie in vielen Fällen nicht wahrgenommen oder die Symptomatik auf andere Ursachen zurückgeführt wird. Beispielsweise gehen bei älteren Patienten mit der Unterzuckerung nicht selten kognitive Dysfunktionen einher, die dazu führen, dass der Patient die Symptomatik einer Hypoglykämie nicht erkennt (Klausmann, 2010). Häufige leichte Hypoglykämien sind ein Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994).

Für das Auftreten von Hypoglykämien ist eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), die diabetische autonome Neuropathie, Symptomlosigkeit, die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik aufgrund von Alter, Alkoholkonsum oder Begleittherapien (z. B. Betablocker oder zentralnervös wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie beschrieben (Zammit & Frier, 2005; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe et al., 2011). Das Risiko von Hypoglykämien hängt auch von der Art der antihyperglykämischen Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei den langwirksamen Sulfonylharnstoffen, sowie unter Insulintherapie erhöht (Zammit & Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hier besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Erreichung des definierten Therapieziels Vermeidung von Nebenwirkungen (insbesondere schwerer oder rezidivierender Hypoglykämien) (Inzucchi et al., 2012). Das Anfang 2015 publizierte ADA/EASD-Positionspapier betont „Drug choice is based on patient preferences as well as various patient, disease, and drug characteristics, with the goal of reducing blood glucose levels while minimizing side effects, especially hypoglycemia.“ (American Diabetes Association., 2015). So zeigte sich in der detaillierten Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2012 eine Rate von rund 4,6% mit einer bzw. von 0,8% mit zwei oder mehr Notfallmäßigen Behandlungen schwerer Hypoglykämien (Hagen et al., 2013).

Hypoglykämien sind für den Patienten überaus belastend und potenziell lebensgefährlich, und sind somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. So können Hypoglykämien vor allem bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Vor allem die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin (insbesondere die Kombination aus Metformin und Glibenclamid) wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Neben den beschriebenen, direkten klinischen Auswirkungen leiden die Patienten vielfach unter der Furcht vor Hypoglykämien, welche die Aktivitäten des täglichen Lebens einschließlich ihrer beruflichen Tätigkeit ebenso beeinträchtigen kann wie die hypoglykämische Episode selbst (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, mehr durch die Erkrankung beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge, eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erlitten haben (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden,

dass beides, die Häufigkeit sowie der Schweregrad von Hypoglykämien, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Sorge bzw. Angst vor hypoglykämischen Episoden kann zu reduzierter Therapieadhärenz führen und eine steigende Angst vor diabetischen Folgeerkrankungen nach sich ziehen (Barnett et al., 2010). Hinsichtlich der bestehenden antihyperglykämischen Therapie korreliert ein erhöhtes Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist et al., 2005; Tschöpe et al., 2011).

Es ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für das Erreichen der individuellen Therapieziele ohne Hypoglykämien. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben SGLT-2-Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

In einer aktivkontrollierten Studie von Metformin+Dapagliflozin gegen Metformin+Glipizid (Studie D1690C00004) zeigte sich nach Woche 52 für Dapagliflozin eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Nauck et al., 2011). Der Anteil an Patienten mit einer Hypoglykämie war auch zu Woche 208 im Metformin+Dapagliflozin-Arm geringer als im Metformin+Glipizid-Arm. Die Gewichtsreduktion für Metformin+Dapagliflozin aus Woche 52 wurde bis Woche 104 (-3,89 kg) und Woche 208 (-3,65 kg) aufrechterhalten (Del Prato et al., 2015). Die Kombinationstherapie Dapagliflozin und Metformin erwies sich in dieser Studie ebenfalls als gut verträglich, insbesondere war zu Woche 52 die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nauck et al., 2011). Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und der Todesfälle gibt es für die Zielpopulation von Metformin+Dapagliflozin (Xigduo®) zu allen drei Zeitpunkten (Woche 52, 104 und 208) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Modul 4 A).

In der Studie DapaZu konnte das Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dL), und gleichzeitig auch das Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dL) in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe bis zu Woche 52 vollständig vermieden werden. Die Unterschiede zum Kontrollarm sind statistisch signifikant. Daraus ergibt sich in der Studie DapaZu insgesamt ein deutlicher Vorteil für Metformin+Dapagliflozin bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien. In der Studie DapaZu gab es hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 52 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Modul 4 A). Todesfälle traten in der Studie DapaZu nicht auf. Für weitere Ergebnisse siehe Modul 4 A.

Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus

Zusätzlich zum Diabetes mellitus können eine Vielzahl von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren auftreten: neben einem höheren Lebensalter, falscher Ernährung,

Bewegungsmangel und Rauchen vor allem abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie (Kellerer & Häring, 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 GmbH, 2017), was einen Baustein zur allgemeinen Risikoreduktion des metabolischen Syndroms darstellt.

Das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ., 2009). Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine Behandlung mit gewichtsteigerndem Begleiteffekt nach Möglichkeit vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa Metformin oder SGLT-2-Inhibitoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (AMS GmbH, 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht.

In Kombination mit Metformin wurde in Studie D1690C00004 im direkten Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid unter Dapagliflozin eine deutliche, bis Woche 208 anhaltende Gewichtsreduktion beobachtet (Woche 52: -3,22 kg; Woche 104: -3,80 kg; Woche 208: -3,65 kg), während die Patienten in der Sulfonylharnstoff-Gruppe zunahm (Woche 52: 1,44 kg; Woche 104: 1,18 kg; Woche 208: 0,73 kg) (Nauck et al., 2011; Del Prato et al., 2015). Die Gewichts Differenz von 4,38 kg (Woche 208) ist bei einem mittleren Körpergewicht der Studienpopulation von 88 kg und einem mittleren BMI von 31,7 kg/m² nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant. In der Studie DapaZu konnte bei den Patienten im Metformin+Dapagliflozin-Arm zu Woche 52 im Mittel einen Gewichtsverlust von -3,64 kg gezeigt werden. In der Metformin+Glimepirid-Gruppe hingegen nahmen die Patienten bis zu Woche 52 im Mittel 1,76 kg an Gewicht zu. Der Unterschied von 5,41 kg zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Metformin+Dapagliflozin.

Eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10% wird grundsätzlich durch eine Kombination von Maßnahmen bei einem BMI von 25 bis 35 kg/m² empfohlen ((IQWiG, 2012), S. 37/38). Die NVL-Leitlinie empfiehlt als spezifisches Therapieziel bei Übergewicht bei einem BMI von 27 bis 35 kg/m² etwa 5% Gewichtsabnahme und bei einem BMI >35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von >10% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zu diesem Ziel kann Metformin+Dapagliflozin einen wertvollen Beitrag leisten. So erreichen in der Studie D1690C00004 nach 208 Wochen unter Dapagliflozin in Kombination mit Metformin 15% der Patienten der Zielpopulation eine mindestens 5%ige Gewichtsreduktion, während unter der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff dieses Ziel nur von 5% der Patienten erreicht wird (Daten siehe Modul 4 A). In der Studie DapaZu erreichen nach 52 Wochen 22,9% der Patienten in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe eine mindestens 5%ige

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Gewichtsreduktion, während unter der Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff dieses Ziel nur von 3,0% der Patienten erreicht wird (Daten siehe Modul 4 A). Zudem zeigt sich für die Studie DapaZu in der Metformin+Dapagliflozin-Gruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Glimепirid eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität in den Domänen physische Funktion, Belastbarkeit und Selbstwertgefühl des gewichtsspezifischen Fragebogens Impact of Weight on Quality of Life (IWQOL)-Lite. Die Ergebnisse waren jedoch nicht klinisch relevant (Daten siehe Modul 4 A). Anhand der Ergebnisse der Studie DapaZu zeigt sich, dass sich die in der NVL als zu erreichendes Therapieziel definierte Gewichtsabnahme zusätzlich positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus auswirkt.

Mit Blick auf die Erreichung der Therapieziele ist für die (zumeist übergewichtigen) Patienten demnach die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus mindestens so wichtig wie die Blutzuckereinstellung. Dies konnte auch in einer Conjoint-Analyse gezeigt werden (Porzsolt et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich auch daran ablesen, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt hat (IQWiG, 2011b). Zur Erreichung dieser Ziele kann die Kombination Metformin+Dapagliflozin einen wertvollen Beitrag leisten. Der Gewichtsanstieg unter Sulfonylharnstoffen wird in der weit überwiegenden Anzahl von Studien berichtet, wie eine systematische Literatursuche ergab (AMS GmbH, 2014). Auf der Basis der bestehenden Evidenz findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft die Empfehlung, bei Patienten mit Diabetes mellitus und höherem BMI anstelle von Sulfonylharnstoffen andere Substanzklassen als Kombinationspartner von Metformin einzusetzen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. et al., 2014).

Die Auswertung der DMP-Teilnehmer einer bevölkerungsreichen Region Deutschlands für das Jahr 2012 bestätigte die hohe Rate übergewichtiger Patienten: nur ca. 16% hatten einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen et al., 2013).

Tabelle 6-7: DMP Diabetes mellitus Typ 2 – auffällige Befunde und Risikofaktoren 2012

	Alter (Jahre)						zusammen		insg.
	≤ 65		66–75		≥ 76		w	m	
	w	m	w	m	w	m	w	m	
Sensibilität, Puls, Füße									
Sensibilität auffällig	9,4	12,0	16,2	20,1	23,3	27,0	16,4	18,4	17,4
Pulsstatus auffällig	3,2	4,4	5,9	8,8	10,1	13,3	6,4	8,1	7,2
Fußstatus auffällig	3,0	4,0	4,5	5,9	6,4	7,3	4,6	5,5	5,1
Fußbläsion (Wagner/Armstrong)	2,3	3,1	3,4	4,5	4,9	5,6	3,6	4,2	3,9
Body-Mass-Index (kg/m²)									
< 18,5	0,3	0,2	0,4	0,1	0,7	0,3	0,5	0,2	0,3
≥ 18,5–<25	11,1	10,2	15,4	13,7	23,3	21,0	16,7	14,0	15,4
≥ 25–<30	26,0	36,6	34,3	44,2	39,0	48,3	33,1	42,0	37,6
≥ 30–<35	28,8	31,1	29,6	29,4	25,4	23,8	27,8	28,7	28,3
≥ 35–<40	18,3	14,2	13,5	9,3	8,7	5,4	13,4	10,4	11,9
≥ 40	15,4	7,8	6,9	3,1	3,0	1,3	8,4	4,6	6,5
Rauchen (aktuell)	20,1	26,1	8,4	12,0	3,3	6,0	10,6	16,5	13,5

470.889 Patienten mit aktueller Folgedokumentation (Sensibilität: 387.567, Pulsstatus: 399.501, Fußstatus: 404.088, Gewicht: 457.338); alle Angaben in Prozent; außer beim BMI Mehrfachangaben möglich

Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2012 am DMP Diabetes in einer Region

Quelle: (Hagen et al., 2013), S. 45

BMI: Body-Mass-Index; DMP: Disease Management Programm; m: Männer; w: Frauen

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass hinsichtlich der Gewichtsneutralität (oder -abnahme), auch bei ausreichender Blutzuckerkontrolle, ein wichtiger therapeutischer Bedarf besteht.

Vermeidung kardialer, zerebrovaskulärer und sonstiger makroangiopathischer Morbidität und Mortalität

Hinsichtlich der teilweise inkonsistenten Ergebnisse großer Outcome-Studien (z. B. United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation [ADVANCE] und Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) sowie angesichts des Verdachts auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen einzelner Wirkstoffe gab die amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2008 eine neue Richtlinie heraus, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (FDA, 2008). Dazu sollen die Ergebnisse zulassungsrelevanter klinischer Studien aus Phase II und Phase III gepoolt werden.

Diese Analysen wurden für Dapagliflozin durchgeführt. Dabei zeigten die bisher vorliegenden Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca, 2011). Auch die Ergebnisse der EMPA-REG Studie zeigen bereits

positive Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte und werden, unter Berücksichtigung jüngst veröffentlichter Daten aus der CVD-REAL Studie, als möglicher Klasseneffekt der SGLT-2-Substanzklasse beschrieben (Kosiborod et al., 2017).

Bezüglich der Mortalität liegt eine bevölkerungsbasierte, retrospektive Kohortenstudie (Beobachtungszeitraum: Januar 2013 bis September 2015) mit insgesamt 22.124 Typ-2-Diabetes-Patienten zu Dapagliflozin vor (Toullis et al., 2017). In dieser Studie waren 4.444 mit Dapagliflozin behandelte Patienten eingeschlossen, 17.680 Patienten erhielten andere Therapien. Die Gruppen mit bzw. ohne Dapagliflozin-Exposition wurden bezüglich Alter, Geschlecht, BMI, Dauer der Diabetes-Erkrankung und Raucherstatus angepasst. Es wurden sowohl Patienten mit niedrigem als auch hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) zu Studienbeginn eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität (Tod jeglicher Ursache im Beobachtungszeitraum) in der Studienpopulation ausgewertet. Als weitere Analyse wurden in der Population der Patienten mit niedrigem Risiko für CVD die Gesamtmortalität und das Auftreten von CVD-Ereignissen berücksichtigt. Für die Studienpopulation konnte festgestellt werden, dass Patienten, die Dapagliflozin einnahmen, eine signifikant geringere Gesamtmortalität aufwiesen, unabhängig von ihrem Risiko für CVD zu Studienbeginn. Für die Patientenpopulation mit niedrigem Risiko für CVD zeigte sich dieser Vorteil für Dapagliflozin in der Gesamtmortalität ebenfalls. Diese Daten unterstützen die Annahme, dass SGLT-2-Inhibitoren nicht nur in kontrollierten Studien mit strikten Einschlusskriterien (z. B. die Outcome-Studie EMPA-REG (Zinman et al., 2015)), sondern auch für Diabetes-Patienten im Alltag mit einem Vorteil bezüglich der Gesamtmortalität verbunden sind.

Eine weitere große, im Juli 2017 publizierte, retrospektive Beobachtungsstudie – die CVD-REAL – mit umfassenden Auswertungen aus Patientenakten, und nationalen Registern aus den USA, Norwegen, Dänemark, Schweden, Deutschland und UK hat sich ebenfalls mit der Thematik Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF) und kardiovaskulärem Tod bei Typ-2-Diabetes mellitus in Bezug auf SGLT-2-Inhibitoren und andere Antidiabetika befasst (Kosiborod et al., 2017). Nach einer Anpassung der Gruppen bezüglich der Baseline-Charakteristika (propensity score) konnten 309.056 Patienten (davon etwa 13% mit kardiovaskulärer Vorerkrankung) in die Analyse eingeschlossen werden, die entweder einen SGLT-2-Inhibitor oder ein anderes Antidiabetikum erhielten. Die Exposition für Canagliflozin, Dapagliflozin bzw. Empagliflozin betrug 53%, 42% bzw. 5% der Gesamtexposition. SGLT-2-Inhibitoren waren gegenüber anderen Antidiabetika mit einer niedrigeren Rate für HHF (39%ige Reduktion des Relativen Risikos) und Tod (51%ige Reduktion des Relativen Risikos) assoziiert. Diese Ergebnisse sind konsistent zu den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) EMPA-REG. Die geringere Rate an HHF und Tod deuten auf einen möglichen Klasseneffekt der SGLT-2-Inhibitoren hin, da keine signifikante Heterogenität in den Ergebnissen der einzelnen Länder festgestellt werden konnte, trotz geografischer Unterschiede in der Anwendung spezifischer SGLT-2-Inhibitoren. So wurden die Patienten aus Europäischen Ländern zu ca. 90% mit Dapagliflozin behandelt, während in den USA bei ca. 75% der Patienten Canagliflozin zum Einsatz kam. Die kombinierten Daten aus den Europäischen Ländern zeigen für die mit SGLT-2-Inhibitoren

behandelten Patienten einen Zusammenhang bezüglich eines verringerten Risikos für HHF (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,63 [0,51;0,79]) sowie Tod jeglicher Ursache (HR [95%-KI]: 0,51 [0,44;0,60]). Für die USA zeigte sich ein vergleichbares Bild für HHF (HR [95%-KI]: 0,55 [0,44;0,69]) und Tod jeglicher Ursache (HR [95%-KI]: 0,38 [0,29;0,50]). Auch in Zusammenschau mit den Daten aus der RCT EMPA-REG ist insgesamt zu vermuten, dass es sich um einen Klasseneffekt handelt, der auch für eine breitere Population der Typ-2-Diabetes-Patienten in der täglichen Praxis zutreffend ist (Kosiborod et al., 2017).

Die Daten der Länder Dänemark, Norwegen, Schweden wurden zusätzlich getrennt ausgewertet (CVD-REAL Nordic, (Birkeland et al., 2017)). Es wurden Typ-2-Diabetes-Patienten mit einem breiten kardiovaskulären Risikoprofil (25% der Patienten hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung zu Baseline) eingeschlossen. Jeder Patient der einen SGLT-2-Inhibitor einnahm, wurde auf drei Patienten abgestimmt (propensity score), die andere Antidiabetika erhielten. Insgesamt wurden 22.830 Patienten, die neu mit einem SGLT-2-Inhibitor behandelt wurden und 68.490 Patienten, die neu mit einem anderen Antidiabetikum behandelt wurden, eingeschlossen. Von der Gesamtexposition für SGLT-2-Inhibitoren entfiel 94% auf Dapagliflozin, 5% auf Empagliflozin, 1% auf Canagliflozin. Die Therapie mit einem SGLT-2-Inhibitor war mit einem geringeren Risiko für kardiovaskulären Tod (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40;0,71]), schwere kardiovaskuläre Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,78 [0,69;0,87]) und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,70 [0,61;0,81]) assoziiert. Die kardiovaskuläre Mortalität war bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zu Baseline und bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zu Baseline in den beiden Gruppen vergleichbar. Bezüglich nicht tödlichen Herzinfarkts, nicht tödlichen Schlaganfalls oder Vorhofflimmerns konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. Die Möglichkeit einer verbleibenden, nicht erfassten Verzerrung kann nicht definitiv ausgeschlossen werden. Die Sensitivitätsanalyse bezüglich Vorhofflimmerns war allerdings ausbalanciert. Eine Adjudikation der Ereignisse war aufgrund von anonymisierten Daten nicht möglich. Verträglichkeitsdaten wurden nicht erfasst, außer schweren Hypoglykämien. Substanzspezifische Effekte der einzelnen SGLT-2 Inhibitoren wurden nicht einzeln untersucht. Um zu beurteilen, ob die Effekte über die Zeit erhalten bleiben, ist eine Langzeitbeobachtung im Rahmen einer RCT notwendig. Die Auswertung aus den Registern zeigt vergleichbare Ergebnisse zu denen der Studie EMPA-REG. Trotz der methodischen Unterschiede zwischen den beiden Studien lassen die Ergebnisse vermuten, dass diese positiven Effekte für eine breitere Population gelten, nicht nur für die in der Studie EMPA-REG eingeschlossene Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu Baseline (Birkeland et al., 2017).

In einer weiteren Auswertung im Zuge der CVD-REAL Nordic Daten wurde Dapagliflozin mit DPP-4-Inhibitoren bezüglich des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE: nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und schwere Hypoglykämien verglichen (Persson et al., 2017). Hier wurde jeder Patient, der neu Dapagliflozin einnahm, auf drei Patienten abgestimmt (propensity score), die neu einen

DPP-4-Inhibitor erhielten. Es konnten 10.227 Patienten eingeschlossen werden, die mit Dapagliflozin behandelt wurden, und 30.681 Patienten, die einen DPP-4-Inhibitor bekamen. Die beiden Gruppen waren zu Baseline bezüglich Alter, Geschlecht und kardiovaskulärer Erkrankungen ausgeglichen. Etwa 23% der Patienten hatten zu Baseline eine kardiovaskuläre Erkrankung. Gegenüber DPP-4-Inhibitoren zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für die Therapie mit Dapagliflozin in Bezug auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,79 [0,67;0,94]), Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HR [95%-KI]: 0,62 [0,50;0,77]) und die Mortalität jeglicher Ursache (HR [95%-KI]: 0,59 [0,49;0,72]). Numerische Vorteile für Dapagliflozin gegenüber DPP-4-Inhibitoren, die jedoch nicht signifikant waren, ergaben sich für die Endpunkte Herzinfarkt (HR [95%-KI]: 0,91 [0,72;1,16]), Schlaganfall (HR [95%KI]: 0,79 [0,61;1,03]) und kardiovaskuläre Mortalität (HR [95%KI]: 0,76 [0,53;1,08]). Ein neutrales Bild ergab sich für Vorhofflimmern und schwere Hypoglykämien. Für die Ergebnisse kann die Möglichkeit einer verbleibenden, nicht erfassten Verzerrung nicht definitiv ausgeschlossen werden. Sensitivitätsanalysen bezüglich Hypoglykämien, Vorhofflimmern und Todesarten (wie kardiovaskulärer Tod, Tod aufgrund von Krebs oder andere Gründe) waren allerdings ausbalanciert. Eine Adjudikation der Ereignisse war aufgrund von anonymisierten Daten nicht möglich. Verträglichkeitsdaten wurden nicht erfasst, außer schweren Hypoglykämien (Persson et al., 2017). Unter Berücksichtigung der Limitationen zur Aussagekraft der Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien, sind, um endgültige Aussagen zum Effekt auf kardiovaskuläre Parameter treffen zu können, Daten aus Langzeitbeobachtung im Rahmen einer RCT notwendig.

Die wichtigsten Ergebnisse aus CVD-REAL und CVD-Nordics sind in untenstehender Tabelle 3-A dargestellt.

Tabelle 3-A: Ergebnisse aus CVD-REAL (Kosiborod et al., 2017) & CVD-Nordics (Birkeland et al., 2017; Persson et al., 2017)

Kosiborod et al., 2017: SGLT-2 vs. andere Antidiabetika							
	SGLT-2 (N=154.528)		andere Antidiabetika (N=154.528)		Behandlungseffekt		
Endpunkt	Anzahl Ereignisse	Ereignisse / 100 Patientenjahre	Anzahl Ereignisse	Ereignisse / 100 Patientenjahre	Hazard ratio	95%- KI	p-Wert
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (HHF)	367	0,36	594	0,67	0,61	0,51– 0,73	<0,001
Gesamtmortalität ^a	412	0,52	922	1,24	0,49	0,41– 0,57	<0,001
HHF oder Gesamtmortalität ^a	667	0,89	1.316	1,92	0,54	0,48– 0,60	<0,001

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Birkeland et al., 2017: SGLT-2 vs. andere Antidiabetika							
	SGLT-2 (N=22.830)		andere Antidiabetika (N=68.490)		Behandlungseffekt		
Endpunkt	Anzahl Ereignisse	Ereignisse / 100 Patientenjahre	Anzahl Ereignisse	Ereignisse / 100 Patientenjahre	Hazard ratio	95%- KI	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod	56	0,27	340	0,53	0,53	0,40– 0,71	<0,0001
MACE ^b	339	1,64	1.349	2,12	0,78	0,69– 0,87	<0,0001
Gesamtmortalität	289	1,05	1.768	2,09	0,51	0,45– 0,58	<0,0001
HHF	224	0,98	984	1,40	0,70	0,61– 0,81	<0,0001
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	161	0,78	574	0,90	0,87	0,73– 1,03	0,112
Nicht-tödlicher Schlaganfall	144	0,70	514	0,80	0,86	0,72– 1,04	0,113
Persson et al., 2017: Dapagliflozin vs. DPP-4							
	Dapagliflozin (N=10.227)		DPP-4 (N=30.681)		Behandlungseffekt		
Endpunkt	Anzahl Ereignisse	Ereignisse / 100 Patientenjahre	Anzahl Ereignisse	Ereignisse / 100 Patientenjahre	Hazard ratio	95%- KI	p-Wert
MACE ^b	177	1,86	695	2,34	0,79	0,67– 0,94	0,006
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	87	0,91	304	1,02	0,91	0,72– 1,16	0,445
Nicht-tödlicher Schlaganfall	69	0,72	270	0,90	0,79	0,61– 1,03	0,086
CV-Mortalität	38	0,40	160	0,53	0,76	0,53– 1,08	0,122
HHF	95	0,99	467	1,57	0,62	0,50– 0,77	<0,001
Gesamtmortalität	120	1,03	644	1,75	0,59	0,49– 0,72	<0,001
<p>a: die Gesamtmortalität wurde für Deutschland im Rahmen des DPV-Registers nicht erhoben. Die Patienten für Deutschland (N=2900) sind somit nicht in den Analysen zu sekundären Endpunkten zur Gesamtmortalität, sowie für den kombinierten sekundären Endpunkt HHF oder Gesamtmortalität enthalten (Kosiborod et al., 2017).</p> <p>b: definiert als CV-Mortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, oder nicht-tödlicher Schlaganfall</p> <p>HHF: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; KI: Konfidenzintervall; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; CV: kardiovaskulär; MACE: Major adverse cardiac events</p>							

*Dapagliflozin/Metformin**(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)**(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca führt derzeit zudem eine große multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit über 17.000 eingeschlossenen Patienten durch (Dapagliflozin Effect on the Incidence of Cardiovascular Events [DECLARE-TIMI 58]) (ClinicalTrials.gov, 2017). Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 werden u. a. Daten zur kardiovaskulären Mortalität, sowie zum Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfällen und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in einem breiten Patientenkollektiv (Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie Patienten mit multiplen Risikofaktoren) untersucht. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet.

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Das Nebenwirkungsprofil einer Substanz ist von direkter Bedeutung für die Lebensqualität des Patienten. Insbesondere Hypoglykämien und ebenso der Gewichtseffekt können die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit signifikant verschlechtern (Marrett et al., 2009). Daneben spielen weitere Faktoren für die Belastung des Patienten durch eine Therapie eine Rolle. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen auch zur Verbesserung der Therapieadhärenz wünschenswert (Odegard & Capoccia, 2007). Auch die Dosisfrequenz und die Applikationsform beeinflussen die Adhärenz, wobei möglichst wenige Gaben pro Tag wie auch die orale Einnahme klar präferiert werden (Odegard & Capoccia, 2007; Saini et al., 2009).

Die wichtigsten Präferenzparameter (Kriterien) einer Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind nach neuesten Einschätzungen (Mühlbacher et al., 2013) (in absteigender Reihenfolge): der HbA1c-Wert, die Verzögerung der Insulintherapie, das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und gastrointestinale Probleme. Dieses Ranking ergab sich für die Präferenzmessung zwischen OAD-Patienten und Insulin-Patienten und war unabhängig von der gewählten Analyseform (Analytischer Hierarchieprozess [AHP] oder Best-Worst Scaling [BWS]). Vor allem aber war der HbA1c-Wert in allen Gruppen für die Patienten am wichtigsten, unabhängig davon ob er mit AHP oder BWS ermittelt worden war. Patienten, die mit OAD behandelt werden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 3, Patienten, die mit Insulin behandelt werden auf Rang 2 (AHP) bzw. Rang 3 (BWS).

Darüber hinaus ist die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus. Eine 2008 veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie unter durch Medicaid versorgte Patienten aus Texas ergab, dass Patienten unter einer Therapie mit Fixdosiskombination (Anzahl Patienten mit Fixdosiskombination N=7.570 versus Duale Therapie N=14.762) zuverlässiger in der Einnahme waren, so dass die Compliance erhöht werden konnte (Cheong et al., 2008).

Dapagliflozin in der fixen Kombination kann daher durch die zweimalige tägliche orale Gabe nur einer Tablette zur Vereinfachung der Therapie beitragen und somit zu einer verbesserter Adhärenz in der Therapie führen (AstraZeneca GmbH, 2017).

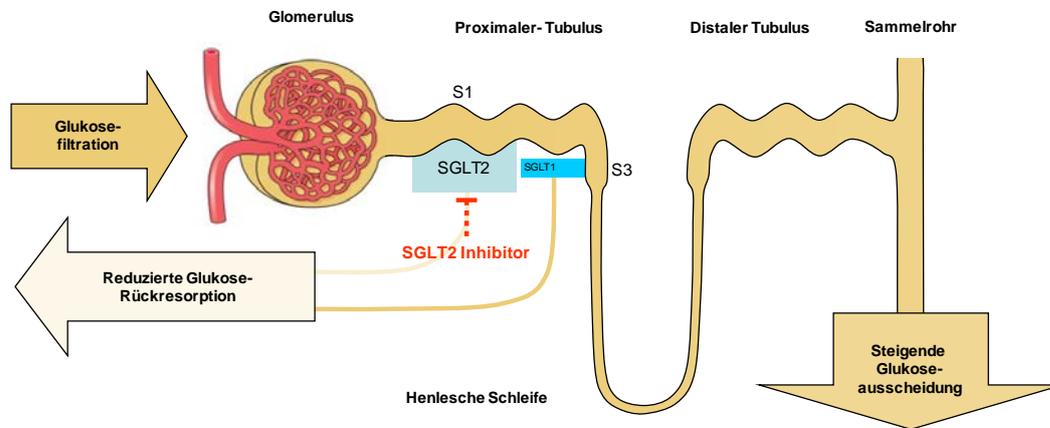
Ein weiterer, verwandter Gesichtspunkt soll an dieser Stelle zumindest kurz angeschnitten werden: Das Ziel soziale Diskriminierung zu vermeiden, wie es auch in der NVL beschrieben ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hierbei erscheinen besonders die vom Patienten zu tragenden Kosten relevant. So ist bekannt, dass mit steigenden Zuzahlungen die Adhärenz sinkt und dieser Aspekt somit eine Barriere bei der Durchführung einer für den Patienten optimalen Therapie darstellt (Odegard & Capoccia, 2007; Chernew et al., 2008). Dies gilt auch für Wegekosten für Arztbesuche oder vom Patienten zu tragende Kosten für Blutzuckermessungen. 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 eine instabile Stoffwechsellage als Ausnahme vom Verordnungsausschluss der Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus angegeben (G-BA, 2011). Laut Verordnungshinweis der Kassenärztlichen Vereinigung ist eine instabile Stoffwechsellage u. a. bei Neueinstellungen oder Therapieumstellungen auf OAD mit hohem Hypoglykämierisiko wie Gliniden, Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben (Neye, 2011). Entsprechend können hier zusätzliche Kosten für die GKV entstehen. Wird der Patient mit diesen Kosten belastet, so kann das einen negativen Einfluss auf seine Adhärenz haben. Für Xigduo[®] sind – anders als für einige andere OAD-Klassen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) – keine solchen zusätzlichen Kontrollen notwendig (AstraZeneca GmbH, 2017).

Die Behandlung mit einer wirksamen, gutverträglichen oralen Therapie wie Metformin+Dapagliflozin kann somit im Vergleich zu Insulin oder anderen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko, wie Sulfonylharnstoffen, einen wichtigen Beitrag zur Verringerung der Krankheitslast und zur Erhaltung der Lebensqualität des Diabetespatienten leisten.

SGLT-2-Inhibitoren: relevanter Wirkmechanismus

Dapagliflozin war der erste Vertreter einer neuen Klasse von OAD, den sogenannten SGLT-2-Inhibitoren (Chao & Henry, 2010; Pfister et al., 2011).

Eine neue Medikamentenklasse: SGLT2-Inhibitoren mit einem insulinunabhängigen Wirkmechanismus



Quelle: modifiziert nach

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280: F10–18;
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007; 106: S27–35;
3. Han S. *Diabetes* 2008; 57:1723–9

Abbildung 3: 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 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 Kalorien aus dem Körper. Da die SGLT-2-Inhibitoren lediglich den Rückresorptionsmechanismus in der Niere hemmen, stellt eine Therapie mit Dapagliflozin ein geringes Hypoglykämierisiko dar. 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 & Häring, 2011). Der insulinunabhängige Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin bietet mehrere potenzielle Vorteile für den Patienten, die mit bisherigen Antidiabetika (inklusive Insulin) so nicht erreichbar sind. Dies sind einerseits der blutzuckersenkende Effekt, der nicht von der Insulinresistenz beeinträchtigt wird, und damit der mögliche Einsatz des Präparates in allen Stadien einer Diabeteserkrankung (GFR >60 mL/min). Zudem werden Hypoglykämien vermieden und Körpergewicht und Blutdruck werden im Laufe einer Behandlung gesenkt. Somit ergibt sich mit der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren eine zusätzliche Option, die sich breit kombinieren lässt. Dies spiegelt sich auch in der europäischen Zulassung wider (EMA, 2012).

Hinsichtlich der Langzeiteffekte sind natürlich weitere Daten über die bestehenden klinischen Studien hinaus nötig. Allerdings liefern schon heute Patienten mit einem autosomalen

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

genetischen Defekt des SGLT-2-kodierenden 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 & 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 OAD und Insulin zu liefern.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie der Gewichtszunahme sollte durch antidiabetische Therapien erfüllt werden. Dies ist mit der Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Dapagliflozin liefert auch in der Fixkombination mit Metformin eine klinische Verbesserung gegenüber bisherigen Behandlungsmöglichkeiten: Für eine Behandlung mit der Add-on-Kombination von Dapagliflozin mit Metformin wurde in der aktivkontrollierten Zulassungsstudie eine vergleichbare antihyperglykämische Wirksamkeit gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff nachgewiesen. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoff hält der blutzuckersenkende Effekt auch nach vier Jahren noch an (Nauck et al., 2011; Nauck et al., 2013; Del Prato et al., 2015). Unter Dapagliflozin mit Metformin traten jedoch signifikant weniger Hypoglykämien auf und es kam zu einer statistisch signifikanten und therapeutisch relevanten Gewichtsabnahme zusätzlich zu einer Blutdrucksenkung. Auch die Ergebnisse der Studie DapaZu konnten bei vergleichbarer antihyperglykämischer Wirksamkeit gegenüber Metformin+Glimepirid einen signifikanten Vorteil bei der Vermeidung von Hypoglykämien, sowie einen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Gewichtsreduktion aufzeigen.

In einer bevölkerungsbasierten, retrospektiven Kohortenstudie konnte unter Alltagsbedingungen ein signifikanter Effekt von Dapagliflozin auf die Gesamtmortalität beobachtet werden (Toulis et al., 2017). Gepoolte Analysen zur kardiovaskulären Sicherheit von Dapagliflozin haben zudem keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben (Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca, 2011). Die beobachtete Gewichtsabnahme ist angesichts der großen Bedeutung der Adipositas sowohl für die Pathogenese und Pathophysiologie wie auch für die Lebensqualität der Patienten als sehr bedeutsam einzuschätzen. Aufgrund dieser günstigen Zusatzeffekte sowie der nahrungsunabhängigen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen kann Dapagliflozin zur Therapiezufriedenheit und zur besseren Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beitragen.

Bioäquivalenzstudien zeigen außerdem, dass die Fixkombination von Metformin+Dapagliflozin (Xigduo[®]) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (AstraZeneca GmbH, 2017).

In der Anwendung zeigt Metformin+Dapagliflozin im Vergleich zur gesetzten Vergleichstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff in wesentlichen Punkten eine bessere Erfüllung des therapeutischen Bedarfs.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von 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). Aktuelle bundesweite Aussagen zur Diabeteshäufigkeit und zu den Neuerkrankungen waren lange Zeit nicht verfügbar (Häussler et al., 2010). Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie wird je nach Publikation zwischen 5,2% und 15,3% angegeben (Thefeld, 1999; Burger & Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Wittchen et al., 2007; RKI, 2011; International Diabetes Federation, 2015; Heidemann et al., 2016).

Für das vorliegende Dossier wurden derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und qualitativ hochwertige Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf Basis der publizierten Literatur herangezogen. Von besonderer Relevanz sind zur Abschätzung der Größe der Patientenpopulationen aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs des Diabetes dabei Angaben zur Prävalenz. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-B. Diese Darstellung stützt sich auf eine Publikation des RKI (Heidemann et al., 2013), in der eine Literaturrecherche durchgeführt und eine Übersicht zu Studien in Deutschland mit Angaben zur Prävalenz des bekannten Diabetes bei Erwachsenen gegeben wurde. Ergänzt wurde diese Übersicht durch eine Freihandsuche. Es wurden in erster Linie Primärstudien berücksichtigt.

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

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Bundes-Gesundheitssurvey 1998 RKI (Thefeld, 1999)	7.124 Teilnehmer, 18 bis 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.	nein
Telefonischer Gesundheitssurvey 2003 (Burger & Tiemann, 2005)	8.318 Teilnehmer, deutsch-sprachige 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 Prävalenz: 5,0% Inzidenz: k. A.
Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner et al., 2007)	310.000 Versicherte pro Jahr	Zufallsstichprobe mit einem Auswahlatz von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 5,9 bis 7,9% (1998 bis 2004) Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Studie DETECT 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 Typ 1+2	Prävalenz: 15,3% Inzidenz: k. A.	ja Prävalenz: 14,7% (laut Abbildung) Inzidenz: k. A.
KORA Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55 bis 74 Jahren	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.	ja Prävalenz: k. A. Inzidenz: 15,5 pro 1.000 Personenjahre
GEDA 2009 (RKI, 2011)	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

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann & 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.	nein
GEDA 2010 (RKI, 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
DIAB-CORE (Schipf et al., 2012)	11.688 Teilnehmer, 45 bis 74 Jahre alt	1997-2006 Meta-Analyse von fünf regionalen, bevölkerungsbezogenen Studien und einer nationalen Studie	Diabetesprävalenz standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.	Prävalenz: 8,6% Inzidenz: k. A.
Regionale Analyse (Deutschland) (Willert et al., 2012)	5.438.005 Diabetiker (geschätzt)	2008 Longitudinale anonymisierte GKV-Rezeptdaten der Firma IMS HEALTH	Medikamentöse Behandlungsprävalenz	Prävalenz: 7,77% Inzidenz: k. A.	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.
DEGS1 RKI (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013)	7.116 Teilnehmer, 18 bis 79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt im Zeitraum 2008 bis 2011	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A.	Nein
Datensatz der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2006 bis 2008 (Wilke et al., 2013)	5,43 Mio Versicherte einer überregionalen Krankenkasse	Untersuchungszeitraum 1.1.2006 bis 31.12.2008, Auswertung der Versichertendaten	Prävalenz 2006-2008; Inzidenz für 2008; Alter, Geschlecht und Regionen, Hochrechnung auf Deutschland	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.	Prävalenz: 5,48% Inzidenz: 0,407%

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
AOK Baden-Württemberg (Boehme et al., 2015)	3,5 Mio Alle zwischen 2007 und 2010 für mindestens ein Jahr Versicherten	Untersuchungszeitraum 2007-2010	Diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus	nein	Prävalenz: 6,6% (2007), 7,3% (2008), 8,0% (2009), 8,6% (2010) Inzidenz: (pro 1.000) 8,21 (2008), 7,69 (2009), 8,62 (2010)
AOK 2010 (Müller et al., 2015)	Alle AOK-Versicherten, die mindestens 1 Tag im Jahr versichert waren	Untersuchungsjahr 2010	Standardisiert nach Alter und Geschlecht Prävalenz des Typ-2 Diabetes mellitus	nein	Prävalenz: 9,8% Standardisierte Inzidenz (Männer und Frauen): 0,7%
DIMDI-Datensatz 2009-2010 (Tamayo et al., 2016)	65 Mio Alle gesetzlich Versicherten, die mindestens 365 Tage im Jahr GKV-versichert waren	Routine-Daten der deutschen gesetzlichen Krankenkassen nach ICD-kodierter Diagnose	Prävalenz des Diabetes mellitus und Typ-2 Diabetes mellitus für 2009 und 2010 in der GKV-versicherten Bevölkerung Deutschlands Inzidenz für Typ-2 Diabetes mellitus nach Alter und Geschlecht Standardisiert nach Alter und Geschlecht	Prävalenz: 9,7% (2009) und 9,9% (2010) Inzidenz: k. A.	Prävalenz: 6,9% (2009) 7,3% (2010) Inzidenz: 16/1.000 Personenjahre (Personen >40 Jahre)

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patienten- charakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
<p>1: Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter</p> <p>AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; 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: Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information; GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; k. A.: keine Angaben; KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg; KV: Kassenärztliche Vereinigung; RKI: Robert Koch-Institut</p>					

Prävalenz (alle Diabetes-Typen und Typ-2-Diabetes)

Die in der Tabelle 3-B aufgeführten Studien können weitgehend als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Einige Studien weisen jedoch gewisse Limitationen auf. Die Studie Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) wurde nur in Augsburg durchgeführt und liefert damit nur ein regional sehr begrenztes Bild. Die Studie mit dem Datensatz der Techniker Krankenkasse (TK) sowie Krankenkassen-Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) (Baden-Württemberg, Hessen, gesamt) sind in ihrer Aussage limitiert, da es zwischen einzelnen Krankenkassen deutliche Abweichungen der Häufigkeiten von Diabetes mellitus geben kann (Hoffmann & Icks, 2011; Heidemann et al., 2013). Auch bestehen zwischen den Publikationen Unterschiede in der Methodik. So wurden Erhebungen anhand von Bevölkerungsstichproben durchgeführt, Auswertungen von Krankenkassen-Daten gemacht, oder Patienten aus Zufallsstichproben von Arztpraxen untersucht. Die Definition von Diabetes mellitus basierte teils auf Selbstaussagen der Befragten oder beruhte auf der Diagnose durch einen Arzt oder auf Rezepten. In einer Studie wurden an einer Bevölkerungsstichprobe zur Bestimmung eines Diabetes mellitus orale Glukosetoleranztests durchgeführt. Des Weiteren bestehen Unterschiede in den Erhebungszeiträumen (1998 bis 2011). Teils liegen aus den publizierten Studien nur Daten für Diabetes mellitus insgesamt vor oder nur für Typ-2-Diabetes mellitus. Die Vergleichbarkeit der Daten und eine Übertragung auf die deutsche Gesamtbevölkerung gestalten sich daher als schwierig. Im Folgenden werden einige Studien kurz beschrieben und ggf. Limitation aufgezeigt.

Im letzten vollständig veröffentlichten Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) des RKI mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben aus dem Zeitraum 1997-1999 lag die Prävalenz von Diabetes mellitus (alle Typen) bei lediglich 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen (Thefeld, 1999). In einem telefonischen Gesundheitssurvey von 2003 wurde insgesamt eine Prävalenz von 5,8% für Diabetes mellitus ermittelt (Burger & Tiemann, 2005) und im telefonischen Gesundheitssurvey von 2004 eine Prävalenz von 6,7% (Ellert et al., 2006). Bezüglich dieser Quellen ist bereits ein Anstieg der Prävalenz über die Jahre hin zu beobachten. Da die jüngsten Daten dieser Surveys aus dem Jahr 2004 sind und ein Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus zu verzeichnen ist, sind die Prävalenzen aus diesen Umfragen vermutlich zu niedrig, um sie für aktuelle Berechnungen zu verwenden.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Bei der Versichertenstichprobe AOK Hessen wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75%-Zufallsstichprobe in Hessen alle AOK-Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von alters- und geschlechtsgleichen Versicherten ohne Diabetes ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Es ergab sich eine Behandlungsprävalenz von 5,9 bis 7,9% für Diabetes mellitus im Zeitraum 1998-2004. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des unterschiedlichen Diabetes-Anteils je nach Versicherung (Hoffmann & Icks, 2011) AOK-Daten vermutlich zu einer Überschätzung der Diabetes-Prävalenz führen.

Die Studie Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) schloss 55.518 Patienten aus einer bundesweiten Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen ein (Wittchen et al., 2007). Die Studie startete im Jahr 2003 und für einen Teil der Patienten war 2007 ein 5-Jahres-Follow-up geplant. Die Patienten wurden standardisiert anhand von Fragebögen, Arztinterview und Messungen untersucht. Bei dieser Studie wurde mit einer Prävalenz von 15,3% ein Diabetes mellitus im primärärztlichen Sektor sehr häufig diagnostiziert (Wittchen et al., 2007).

Ziel der Analyse von Willert et al. 2012 war die Ermittlung der regionalen medikamentösen Behandlungsprävalenz und der Therapieunterschiede bei Diabetes mellitus in Deutschland. Datengrundlage hierfür waren anonymisierte GKV-Rezeptdaten der Firma IMS HEALTH sowie die Mitgliederstatistik des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Gesamtprävalenz gibt Willert et al. 2012 mit 7,77% an, regionale Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen Bundesländer reichten von 6,40% in Schleswig-Holstein bis 11,37% in Sachsen-Anhalt (Willert et al., 2012).

Eine Auswertung der Daten der AOK Baden-Württemberg im Zeitraum 2007-2010 schloss etwa 3,5 Mio Personen ein, die mindestens für ein Kalenderjahr versichert waren. Zur Ermittlung der Prävalenz wurden Angaben zu Diagnose und Informationen aus Rezepten herangezogen. Für Typ-2-Diabetes mellitus wurde eine steigende diagnosebasierte Prävalenz von 6,6%; 7,4%; 8,0% bis 8,6% in den Jahren 2007 bis 2010 beobachtet.

In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im International Diabetes Federation (IDF)-Atlas von 2011 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 (Rathmann et al., 2011). Dabei wurde festgestellt, dass die Prävalenz für Diabetes mellitus zwischen den Studien variiert und ein geographisches Nordost-Südwest-Gefälle bezüglich der Prävalenz besteht. Die höchste Prävalenz wurde für die Region Halle mit 12% verzeichnet und die niedrigste mit 5,8% für die Region Augsburg. Die DDG kommt zu dem Schluss, dass anhand der beschriebenen Datenquellen für Deutschland eine Prävalenz für den bekannten Diabetes mellitus von 7 bis 8% angenommen werden kann, jedoch mit einer hohen Dunkelziffer des unerkannten Diabetes mellitus zu rechnen ist.

An der Studie DEGS1 des RKI (Erhebungszeitraum 2008-2011) haben insgesamt 7.116 in Deutschland lebende Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren teilgenommen (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Die Auswertungen zum bekannten Diabetes ergaben eine Prävalenz von 7,2%, wobei diese bei Frauen (7,4%) höher lag als bei Männern (7,0%) (Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2016). Des Weiteren zeigten sich in der Studie DEGS1 auch deutliche Unterschiede bei der Prävalenz für Diabetes mellitus zwischen gesetzlich Krankenversicherten (7,5%) und privat Krankenversicherten (3,8%), was letztlich auf Unterschiede im sozialen Status der Versicherten zurückgeführt wird (Heidemann et al., 2013). In der Studie DEGS1 wiesen die AOK-Versicherten unter den gesetzlich Krankenversicherten mit 9,0% die höchste Prävalenz für Diabetes mellitus auf (Heidemann et al., 2013). Die Diabetes-Prävalenz der aktuellen Studie DEGS1 erscheint für die gesamte deutsche Wohnbevölkerung in Höhe von 7,2% (Frauen 7,4%, Männer 7,0%) (Heidemann et al., 2013) als Schätzer geeignet.

Eine weitere Studie (Erhebungszeitraum 2006-2008) zur Inzidenz und Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland von Wilke et al. ergab auf Grundlage eines bundesweiten Datensatzes der TK mit insgesamt 5,43 Mio Versicherten eine Prävalenz von 4,69% bzw. alters- und geschlechtsstandardisiert auf den Bundesdurchschnitt von 5,48% (Wilke et al., 2013). Da es zwischen einzelnen Krankenkassen deutliche Abweichungen der Häufigkeiten von Diabetes mellitus gibt (Hoffmann & Icks, 2011; Heidemann et al., 2013), kann die Studie mit dem Datensatz der TK allerdings nicht als repräsentativ angesehen werden.

Müller et al. 2015 wertete anonymisierte Daten von AOK-versicherten Personen aus, die mindestens einen Tag im Jahr 2010 versichert waren. Anhand dieser Daten wurde eine alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus von 9,8% ermittelt (Müller et al., 2015).

Im Datensatz des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit 65 Mio GKV-Versicherten ist für alle Diabetes-Typen (anhand International Classification of Diseases [ICD]-kodierter Diagnose) eine Prävalenz von 9,7% für das Jahr 2009 und von 9,9% für das Jahr 2010 angegeben. Damit lag in der Auswertung des DIMDI-Datensatzes im Jahr 2009 für 6,4 Mio (von 65,6 Mio) der GKV-Versicherten die Diagnose Diabetes vor. Für Typ-2-Diabetes mellitus wird für das Jahr 2009 eine Prävalenz von 6,9% genannt und für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 7,3% (Tamayo et al., 2016).

Fazit für die Prävalenz

Da die Datengrundlagen methodisch variieren und damit die Prävalenzangaben in den Studien sehr differieren, wurde die Prävalenzschätzung für alle Diabetes-Typen in der Stellungnahme der DDG-Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (Rathmann et al., 2011) und der aktuellste Deutsche Gesundheitsbericht: Diabetes 2017 (Rathmann et al., 2016) als Grundlage zur Einschätzung der Zahlen verwendet. In beiden Veröffentlichungen wird ein Prävalenzbereich von 7 bis 8% angenommen. Diesem Prävalenzbereich entsprechen die Angaben aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) sowie insbesondere aus der Studie DEGS1 (7,2%) (Heidemann et al., 2013). In diesem Dossier wird

daher von einer Prävalenz von 7,2% für alle Diabetes-Typen in der deutschen Gesamtbevölkerung ausgegangen.

Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 82,2 Mio im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt, 2017a) entspricht dies einer Zahl von ca. 5,9 Mio Diabetes-Patienten (alle Diabetes-Typen; $7,2\% \cdot 82,2 \text{ Mio}$).

Eine Validierung der Gesamtprävalenz für Deutschland erlaubt der morbiditätsadjustierte RSA. In einem Evaluationsbericht finden sich die absoluten GKV-Zahlen für Diabetes mellitus (Drösler et al., 2011). Für Q1/2006 ergeben sich hier 5,5 Mio Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~5,9 Mio Diabetes-Patienten (Gesamtpopulation), könnte aber aufgrund von Kodiereffekten die Prävalenz eher überschätzen. Damit unterstützen die Daten aus dem morbiditätsadjustierten RSA die dargestellten Überlegungen zur Epidemiologie.

In Deutschland leiden 5 bis 10% der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes (Icks et al., 2005; Hauner, 2012; Rathmann et al., 2016); der Anteil der Typ-2-Diabetiker wird im Allgemeinen mit 80 bis 90% angegeben (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012; Rathmann et al., 2016). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner, 2012; Rathmann et al., 2016). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Typ-2-Diabetiker an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80 bis 90%). Anhand der Anzahl von 5,9 Mio Diabetikern (alle Diabetes-Typen) errechnen sich damit ca. 5,0 Mio Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ($85\% \cdot 5,9 \text{ Mio}$).

Abhängigkeit der Prävalenz vom Alter, Geschlecht und sozialen Status

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt mit dem Lebensalter zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen ist erkennbar, dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabetes-Häufigkeit kommt (Hauner et al., 2007). Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA Studien von 2009 (RKI, 2011) und 2010 (RKI, 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 Prävalenz auf 7,7% bei den Frauen und auf 9,1% bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (Lebenszeitprävalenz/12-Monats-Prävalenz: Frauen 20,1%/17,4%, Männer 20,7%/18,7%). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch die Studie DEGS1: Während die Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe von 18 bis 39 Jahren bei 2,3% liegt, steigt diese in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre bzw. 70 bis 79 Jahre auf 13,8% bzw. 21,9% an (Heidemann et al., 2013). In der folgenden Tabelle 3-C wird die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-C: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht^a

Altersgruppe	18 bis 39 Jahre	40 bis 49 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	70 bis 79 Jahre	Gesamt
Geschlecht						
Frauen	3,7 (2,5-5,5)	4,5 (3,0-6,8)	4,0 ^b (2,6-6,0)	10,7 (8,2-13,8)	21,8 (17,6-26,7)	7,4 (6,5-8,5)
Männer	0,9 (0,3-2,3)	2,0 (1,1-3,7)	7,3 (5,3-10,1)	17,0 (13,1-21,7)	22,0 (17,6-27,2)	7,0 (6,0-8,1)
Gesamt	2,3 (1,5-3,4)	3,2 (2,3-4,6)	5,7 (4,4-7,2)	13,8 (11,4-16,6)	21,9 (18,7-25,5)	7,2 (6,5-8,0)

Quelle: (Heidemann et al., 2013)

a: $N_{\text{ungewichtet}}=7.080$

b: Dieser Wert erscheint für eine chronisch progrediente Erkrankung medizinisch nicht plausibel. Andere Quellen gehen von einer stetig steigenden Prävalenz mit steigendem Alter aus (z. B. (Wilke et al., 2013)).

Auch in der Auswertung des Datensatzes der TK liegt die Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in der Altersgruppen unter 55 Jahre unter 5% und steigt bis ins hohe Alter überproportional und kontinuierlich an (Wilke et al., 2013). Der Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus ist damit auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005).

Bestätigt wird dies auch durch den Datensatz des DIMDI. Hier ist ebenfalls ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter zu beobachten (siehe Abbildung 4, (Tamayo et al., 2016)).

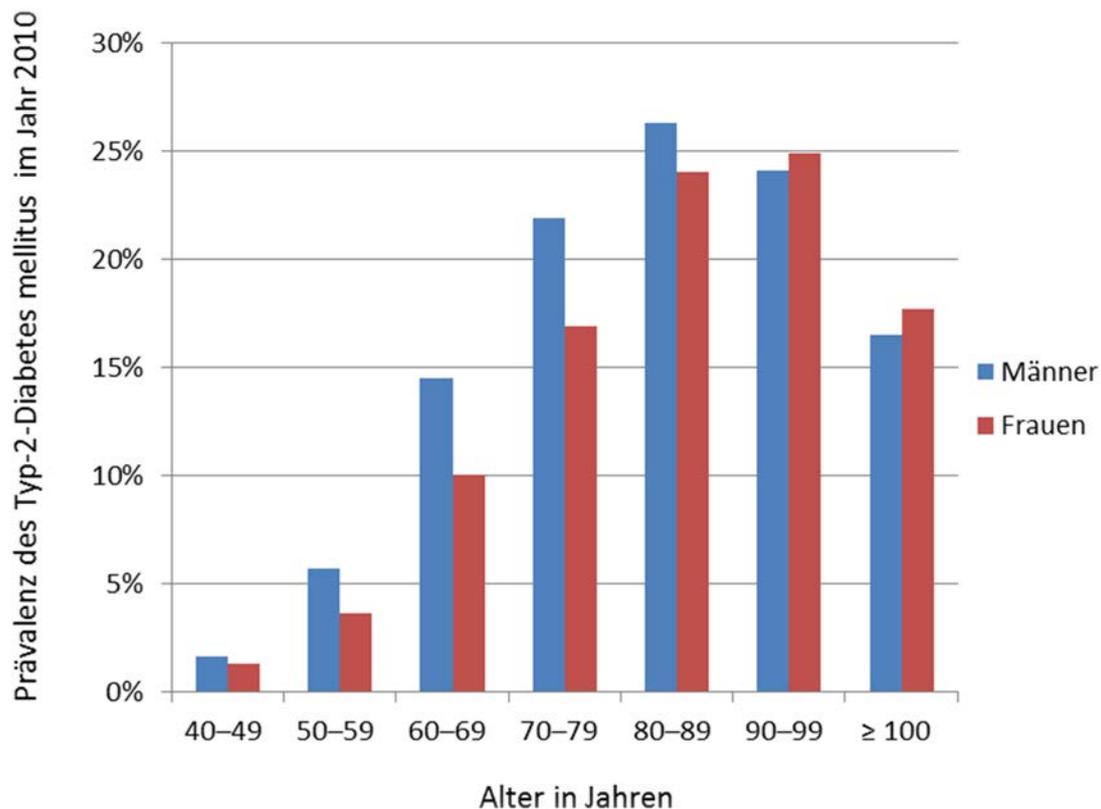


Abbildung 4: Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen und Geschlecht

Quelle: erstellt nach (Tamayo et al., 2016)

Die Diabetes-Prävalenz ist auch abhängig von der Zugehörigkeit zur sozialen Schicht. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der Studie GEDA zeigten eine zunehmende Diabetes-Prävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Dies bestätigen auch die Studie DEGS1 sowie die Auswertung des Datensatzes der TK (Heidemann et al., 2013; Wilke et al., 2013). Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar (Willert et al., 2012). 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; RKI, 2011) bzw. 8,1% versus 7,0% (Heidemann et al., 2013). Wilke et al. zeigen des Weiteren, dass die alters- und geschlechtsstandardisierte Lebenszeitprävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in Hamburg mit 4,23% am niedrigsten und in Sachsen mit 8,20% am höchsten ist (Wilke et al., 2013). Es bestehen auch einzelne Anhaltspunkte in der Literatur, dass regionale und sozioökonomische Faktoren auch auf die erhaltene Therapie in Deutschland einen Einfluss haben (RKI, 2011; Willert et al., 2012; Tamayo et al., 2014).

Inzidenz

Daten zur Inzidenz für Typ-2-Diabetes mellitus liefern die Studie KORA, der Datensatz der TK und der DIMDI-Datensatz (Rathmann et al., 2009; Wilke et al., 2013; Tamayo et al., 2016).

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen belastbare Daten für Typ-2-Diabetiker vor. Bei Männern in der Altersgruppe von 55 bis 74 Jahren lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1.000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1.000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009). In der Auswertung des Datensatzes der TK sind ebenfalls Inzidenzraten für Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen angegeben. Für alle Männer lagen diese bei 2,841 Fällen pro 1.000 Personenjahre und für alle Frauen bei 1,690 Fällen pro 1.000 Personenjahre. Die Inzidenzraten steigen mit dem Lebensalter deutlich auf bis zu 15,036 Fälle pro 1000 Personenjahre bei Männern bzw. 18,751 Fälle pro 1.000 Personenjahre bei Frauen für die Altersgruppe ab 90 Jahren an (Wilke et al., 2013). Anhand des DIMDI-Datensatzes werden Inzidenzraten getrennt nach Geschlecht für verschiedene Altersgruppen dargestellt (Tamayo et al., 2016). In dieser Auswertung war die Inzidenz für Männer in allen Altersgruppen höher als für Frauen. Die Inzidenz war bei Männern und Frauen in der Altersgruppe 80 bis 89 Jahre mit 29 (Männer) bzw. 24 (Frauen) pro 1.000 Personenjahre am höchsten. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist die niedrigste Inzidenzrate bei den unter 60-Jährigen zu finden. Insgesamt ergab sich eine Inzidenzrate von 16 (Männer) bzw. 13 (Frauen) pro 1.000 Personenjahre ab einem Alter von 40 Jahren aufwärts (Tamayo et al., 2016).

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Veränderung der Prävalenz des Diabetes mellitus (alle Diabetes-Typen) in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten des Gesundheitsmonitoring des RKI herangezogen. Hierzu gehören der BGS98 (Thefeld, 1999) sowie die Studie DEGS1 (Heidemann et al., 2013). Die Studie DEGS1 weist ein Mischdesign auf, welches Quer- und Längsschnitt-Analysen ermöglicht, da auch Teilnehmer der Studie BGS98 erneut befragt wurden (Heidemann et al., 2013). Aus diesem Grund ist eine Veränderung der Prävalenz aus diesen Daten gut ableitbar. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus ist von 5,2%, wie in der BGS98 Studie beobachtet (Thefeld, 1999), auf 7,2% gemäß DEGS1-Daten gestiegen (Heidemann et al., 2013). Demnach nahm die Prävalenz innerhalb der zwölf Jahre zwischen den Endpunkten der beiden Befragungs- und Untersuchungssurveys um absolut zwei Prozentpunkte bzw. relativ 38% zu (Heidemann et al., 2013). Unterstellt man in diesem Zeitraum einen linearen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus, so erhöhte sich diese pro Jahr um durchschnittlich 0,17 Prozentpunkte. Betrachtet man die Auswertung des DIMDI-Datensatzes, so war dort ein Anstieg der Prävalenz um 0,2% zu verzeichnen (von 9,7% im Jahr 2009 auf 9,9% im Jahr 2010)(Tamayo et al., 2016). Dies liegt in einer vergleichbaren Größenordnung mit der angenommenen Steigerung aus den Daten der Studie BGS98 und Studie DEGS1. Die Veränderung der Prävalenz für die nächsten fünf Jahre wird daher unter der Annahme eines Anstiegs der Prävalenz um 0,17% pro Jahr berechnet.

Schreibt man diese lineare Steigerung bis zum Jahr 2022 fort, ergibt sich eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus (alle Typen) in Höhe von 9,4%, wobei Demografieeffekte bereits berücksichtigt sind. Eine Übersicht zur prognostizierten Prävalenzentwicklung seit 2011 und eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) ist auf Basis der Publikationen des RKI (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) in Tabelle 3-D dargestellt.

Tabelle 3-D: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2022

Jahr	Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013)	Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)
2011	7,2	6,1
2012	7,4	6,3
2013	7,5	6,4
2014	7,7	6,5
2015	7,9	6,7
2016	8,1	6,8
2017	8,2	7,0
2018	8,4	7,1
2019	8,5	7,2
2020	8,7	7,4
2021	8,9	7,6
2022	9,4	8,0

Als Ursachen für einen solchen Anstieg werden neben demografischen Veränderungen auch eine bessere und frühere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch DMP diskutiert (Häussler et al., 2010). Screeninguntersuchungen zeigen, dass die Dunkelziffer von bislang nicht diagnostizierten Fällen von Diabetes bzw. von frühen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Prädiabetes) erheblich ist. Der erwartete Zuwachs der Diabetes-Prävalenz wird somit v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes mellitus zurückgeführt (Hauner, 2012).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^{1,2}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^{1,2}
Anwendungsgebiet A: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin	Anwendungsgebiet A: 532.328 (531.006 bis 533.653) (Maximale Population)	Anwendungsgebiet A: 457.804 (456.564 bis 459.047) (Maximale Population)
1: Patientenzahlen stammen aus Tabelle 3-K 2: Das Konfidenzintervall wurde anhand der Methodik des IMS [®] Disease Analyzers (IMS [®] Disease Analyzer, 2016) selbst berechnet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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 Metformin+Dapagliflozin in dem zutreffenden Indikationsgebiet infrage kommt, wurden Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer ausgewertet. Der IMS[®] Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Instrument

beinhaltet mehr als 2.500 Praxen (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Mio aEMR (anonymized Electronic Medical Records), die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Alle Prävalenzdaten wurden aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015 für die Zielpopulation herangezogen (IMS[®] Disease Analyzer, 2016).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2015 jeweils die Diabetes-Prävalenz aus den IMS[®] Disease Analyzer (IMS[®] Disease Analyzer, 2011; IMS[®] Disease Analyzer, 2013; IMS[®] Disease Analyzer, 2015; IMS[®] Disease Analyzer, 2016) eigens berechnet und auf Deutschland hochgerechnet (Statistisches Bundesamt, 2017b). Diese Daten wurden dann beispielhaft mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland verglichen (Thefeld, 1999; Hoffmann & Icks, 2011; Heidemann et al., 2013; Tamayo et al., 2016). Diese Publikationen boten die beste Vergleichbarkeit, da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren machen (Hoffmann & Icks, 2011) bzw. sich aus den Daten des Gesundheitsmonitoring des RKI (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) zwischen 1999 und 2011 die Prävalenzen berechnen lassen. Da in den Publikationen von Hoffmann F. et al., Thefeld sowie Heidemann C. et al. nur Angaben zur Diabetesprävalenz insgesamt gemacht wurden (Typ 1 und Typ 2 kombiniert), wurde die Prävalenz für Diabetes Typ 2 auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Für die Publikation Tamayo et al. lagen Prävalenzen für Typ-2-Diabetes mellitus (GKV-Mitglieder) aus den Jahren 2009 und 2010 vor. Diese Zahlen sind gegenüber den Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer (IMS[®] Disease Analyzer, 2011; IMS[®] Disease Analyzer, 2013; IMS[®] Disease Analyzer, 2015; IMS[®] Disease Analyzer, 2016) für die Gesamtbevölkerung etwas überschätzt. Dies begründet sich darin, dass bei Tamayo et al. 2016 nicht die Gesamtbevölkerung, sondern nur GKV-Mitglieder eingeflossen sind. Die Prävalenz bei privat Krankenversicherten (3,8%) ist geringer als bei gesetzlich Krankenversicherten (7,5%) (Heidemann et al., 2013), was eine niedrigere Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bedeuten würde. Da jedoch 86% der deutschen Bevölkerung in der GKV versichert sind (BMG, 2016; Statistisches Bundesamt, 2017a), werden die Abweichungen als geringfügig erachtet. Mit diesen Annahmen ergeben sich im Vergleich:

Tabelle 3-E: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: Gesamtpopulation; Hoffman F. et al.: 18 bis 79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation, Tamayo et al. 2016: >40 Jahre)

Jahr	Quelle	IMS [®] Disease Analyzer ^a	Hoffmann F. et al. 2011	Thefeld 1999 sowie Heidemann C. et al. 2013	Tamayo et al. 2016
2001		4,1%	-	4,7% ^c	-
2002		4,2%	-	4,8% ^c	-
2003		4,4%	-	5,0% ^c	-
2004		5,1%	5,3% ^b	5,1% ^c	-
2005		5,8%	5,4% ^b	5,3% ^c	-
2006		5,8%	5,5% ^b	5,4% ^c	-
2007		6,7%	6,1% ^b	5,6% ^c	-
2008		7,0%	6,8% ^b	5,7% ^c	-
2009		7,4%	-	5,8% ^c	6,9%
2010		7,5%	-	6,0% ^c	7,3%
2011		8,3%	-	6,1%	-
2012		8,3%	-	-	-
2013		8,7%	-	-	-
2014		8,4%	-	-	-
2015		8,6%	-	-	-

Quellen: (Thefeld, 1999; Hoffmann & Icks, 2011; IMS[®] Disease Analyzer, 2011; Heidemann et al., 2013; IMS[®] Disease Analyzer, 2013; IMS[®] Disease Analyzer, 2015; IMS[®] Disease Analyzer, 2016; Tamayo et al., 2016; Statistisches Bundesamt, 2017b)

a: Eigene Berechnungen anhand der Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer (IMS[®] Disease Analyzer, 2011; IMS[®] Disease Analyzer, 2013; IMS[®] Disease Analyzer, 2015; IMS[®] Disease Analyzer, 2016) und dem statistischen Bundesamt (Statistisches Bundesamt, 2017b).

b: Werte berechnet durch Multiplikation der publizierten Diabetes-Gesamtprävalenz (Hoffmann & Icks, 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes mellitus)

c: Werte berechnet basierend auf der vom RKI publizierten Diabetes-Gesamtprävalenz 1999 und 2011 (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) durch lineare Interpolation zwischen 1999 (5,2% in BGS98) und 2011 (7,2% in DEGS1). Annahme: 85% Anteil Typ-2-Diabetes mellitus.

BGS: Bundes-Gesundheitssurvey; DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; RKI: Robert Koch-Institut

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität der Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer über die Jahre hinweg hinweist. Die Daten des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) können daher zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Dapagliflozin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden. Die Prävalenz-Zahlen des IMS[®] Disease Analyzers liegen dabei ab dem Jahr 2005 höher als die bei Hoffmann F. et al. 2011 und Thefeld 1999/Heidemann C. et al. 2013, sind jedoch vergleichbar mit den Daten aus Tamayo et al. 2016. Eine mögliche leichte Überschätzung der aus dem IMS[®] Disease Analyzer (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) abgeleiteten Patientenzahlen ist daher nicht auszuschließen.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Patientenzahl der Zielpopulation

Als Bevölkerung in Deutschland werden 82,2 Millionen Personen (Statistisches Bundesamt, 2017a) angenommen.

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus insgesamt von 5,9 Millionen Patienten (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprävalenz der Gesamtbevölkerung von 7,2% (Heidemann et al., 2013)), davon sind 85% Typ-2-Diabetiker (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010), d. h. rund 5,0 Millionen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetes-Patienten nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (IMS[®] Disease Analyzer, 2016). Zunächst muss das Alter berücksichtigt werden, da für Dapagliflozin eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von 18 bis 74 Jahre besteht (AstraZeneca GmbH, 2017). Eine Auswertung der Studie DETECT zeigt (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 (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) nur die Altersgruppe 18 bis 74 Jahre betrachtet wurde, die der Zielpopulation entspricht.

Weiterhin besteht eine Einschränkung der Zielpopulation im Falle einer mindestens mäßiggradigen Niereninsuffizienz sowie der Verwendung von Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.4 in (AstraZeneca GmbH, 2017)). Diese Patienten machen zwischen 20,05% und 24,06% der Diabetes-Patienten aus (Pommer, 2007). Mindestens 20,05% der Patienten haben daher eine mindestens mäßiggradige Niereninsuffizienz und müssen deshalb von der Zielpopulation gemäß Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2017) ausgeschlossen werden. Die Analyse der Patientenzahlen (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) muss entsprechend ebenfalls den Faktor Niereninsuffizienz und Schleifendiuretika berücksichtigen. In Ermangelung differenzierter Labordaten in der IMS-Datenbank wurden die Diagnosen einer manifesten Niereninsuffizienz als Indikatoren für eine gemäß Fachinformation auszuschließende moderate bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) verwendet. Dieses Vorgehen unterschätzt vermutlich eher die Anzahl der von einer mit mindestens mittelgradiger Niereninsuffizienz betroffenen Patienten, was im Rahmen einer konservativen Schätzung jedoch vertretbar erscheint.

Außerdem muss berücksichtigt werden, dass eine Fixkombination mit Metformin besteht, die gemäß zugelassener Dosierung mindestens 2×850 mg Metformin täglich enthält (AstraZeneca GmbH, 2017). Deshalb wurde die Population daraufhin überprüft, ob mindestens 2×850 mg (1.700 mg Tagesdosis) Metformin eingenommen werden, da dies die mit der Fixkombination minimal mögliche und zugelassene Tagesdosis Metformin ist.

Am Ende der Berechnung wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten beträgt 86,0% (70,728 Millionen GKV-Versicherte/82,2 Millionen Einwohner = 86,0%) entsprechend der bevorzugt zu verwendenden Quellen der Dossiervorlage (BMG, 2016; Statistisches Bundesamt, 2017a).

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen. Die Zahlen zur Detailverteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem IMS[®] Disease Analyzers. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2015 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.955.922 Typ-2-Diabetiker (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). In der Gruppe im Alter von 18 bis 74 Jahren sowie ohne Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika wurden 3.140.479 Patienten medikamentös behandelt (IMS[®] Disease Analyzer, 2016).

Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung, siehe Referenzen (IMS[®] Disease Analyzer, 2016)). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (14,0%, siehe oben) vorgenommen. In den IMS-Daten (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) ist die Anpassung an die Zielpopulation von Metformin+Dapagliflozin bereits bei den Patientencharakteristika (Alter, Nierenfunktion, Schleifendiuretika, Metformindosis von mindestens 1.700 mg/Tag) berücksichtigt worden.

Um die Unsicherheit bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren, wurde jeweils ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die Konfidenzintervalle für jede Behandlungsmodalität unter Verwendung der Wilson-Formel ermittelt (IMS[®] Disease Analyzer, 2016). Auf diese Weise konnte bei den einzelnen Populationen jeweils eine Spanne mit einer unteren und einer oberen Grenze angegeben werden. Die Wilson-Formel ist als Methode der Quantifizierung der Unsicherheit breit akzeptiert und liefert eine angemessene Abschätzung der Unsicherheit (Brown et al., 2001).

Für die im Folgenden dargestellten Berechnungen wurden die hierfür verwendeten Patientenzahlen des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) auf ganze Zahlen gerundet.

Tabelle 3-F: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten nach Therapie (Jahr 2015)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)¹
Antidiabetische Therapie (ohne Insulin)		
Monotherapie	1.458.593	1.456.750 bis 1.460.436
Zweifachtherapie	659.942	658.500 bis 661.387
Dreifachtherapie	116.306	115.650 bis 116.966
Vierfachtherapie	8.114	7.940 bis 8.293
Mehrfachtherapie (≥ 5 Antidiabetika)	206	180 bis 236
Insulintherapie		
Insulin Monotherapie	381.700	380.555 bis 382.849
Kombination Insulin + 1 weiteres Antidiabetikum	291.236	290.223 bis 292.253
Kombination Insulin + 2 weitere Antidiabetika	190.600	189.769 bis 191.435
Kombination Insulin + 3 weitere Antidiabetika	31.576	31.231 bis 31.924
Kombination Insulin + 4 weitere Antidiabetika	2.087	2.000 bis 2.179
Kombination Insulin + ≥ 5 weitere Antidiabetika	118	98 bis 141
Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015 (IMS [®] Disease Analyzer, 2016) 1: Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18 bis 74 Jahre, keine manifeste Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika). Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für die Metformindosis von mindestens 1.700 mg und den GKV-Anteil korrigiert. Die dargestellten Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Diese in Tabelle 3-F genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach IMS[®] Disease Analyzer-Daten (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) wie folgt weiter:

Tabelle 3-G: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Zweifach-Kombinationstherapie (Jahr 2015)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)¹
Zweifach-Kombinationstherapie Gesamt²	568.611	567.253 bis 569.972
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination	337.718	336.634 bis 338.805
Metformin+Sulfonylharnstoffe	69.762	69.251 bis 70.277
DPP-4-Inhibitoren+Metformin	49.510	49.079 bis 49.945
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin	27.430	27.109 bis 27.756
GLP-1-Analoga+Metformin	23.296	23.000 bis 23.596
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	15.758	15.515 bis 16.006
DPP-4-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	12.083	11.870 bis 12.300
Glinide+Metformin	7.724	7.554 bis 7.898
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	7.115	6.952 bis 7.282
DPP-4-Inhibitoren+SGLT-2-Inhibitoren	3.616	3.500 bis 3.736
DPP-4-Inhibitoren +Glinide	3.205	3.096 bis 3.317
Glitazone in Fixdosiskombination	1.529	1.454 bis 1.607
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.382	1.311 bis 1.457
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin	1.361	1.290 bis 1.435
GLP-1-Analoga+Sulfonylharnstoffe	1.235	1.168 bis 1.306
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren	1.088	1.025 bis 1.154
SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	1.029	968 bis 1.094
DPP-4-Inhibitoren+GLP-1-Analoga	647	599 bis 699
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren	529	486 bis 576
Alpha-Glukosidasehemmer+Sulfonylharnstoffe	441	402 bis 484
GLP-1-Analoga+Glinide	412	374 bis 453
Glinide+SGLT-2-Inhibitoren	353	318 bis 392
Glinide+Sulfonylharnstoffe	353	318 bis 392

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)¹
Metformin+Glitazone	301	268 bis 336
DPP-4-Inhibitoren+Glitazone	265	235 bis 298
Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	176	152 bis 204
GLP-1-Analoga+Glitazone	88	72 bis 109
Sulfonylharnstoffe +Glitazone	88	72 bis 109
Alpha-Glukosidasehemmer+SGLT-2-Inhibitoren	59	46 bis 76
Alpha-Glukosidasehemmer+Glitazone	29	21 bis 42
Glinide+Glitazone	29	21 bis 42
<p>Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015 (IMS[®] Disease Analyzer, 2016)</p> <p>1: Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18 bis 74 Jahre, keine manifeste Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika, Metformindosis mindestens 1.700 mg). Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. Die dargestellten Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte selbst berechnet. Das Konfidenzintervall wurde anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) selbst berechnet.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter 2</p>		

Dabei differenziert sich die Therapie mit Metformin-Basis für die Zielpopulation wie folgt im Detail weiter:

Tabelle 3-H: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2015)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)¹
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination	337.718	336.634 bis 338.805
Metformin+Sulfonylharnstoffe	69.762	69.251 bis 70.277
DPP-4-Inhibitoren+Metformin	49.510	49.079 bis 49.945
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin	27.430	27.109 bis 27.756
GLP-1-Analoga+Metformin	23.296	23.000 bis 23.596
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	15.758	15.515 bis 16.006
Glinide+Metformin	7.724	7.554 bis 7.898
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	7.115	6.952 bis 7.282
Glitazone in Fixdosiskombination	1.529	1.454 bis 1.607
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.382	1.311 bis 1.457
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin	1.361	1.290 bis 1.435
Metformin+Glitazone	301	268 bis 336
Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	176	152 bis 204
Summe²	543.062	541.729 bis 544.398
<p>Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015 (IMS[®] Disease Analyzer, 2016)</p> <p>1: Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18 bis 74 Jahre, keine manifeste Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika, Metformindosis mindestens 1.700 mg). Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. Die dargestellten Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) selbst berechnet.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter 2</p>		

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

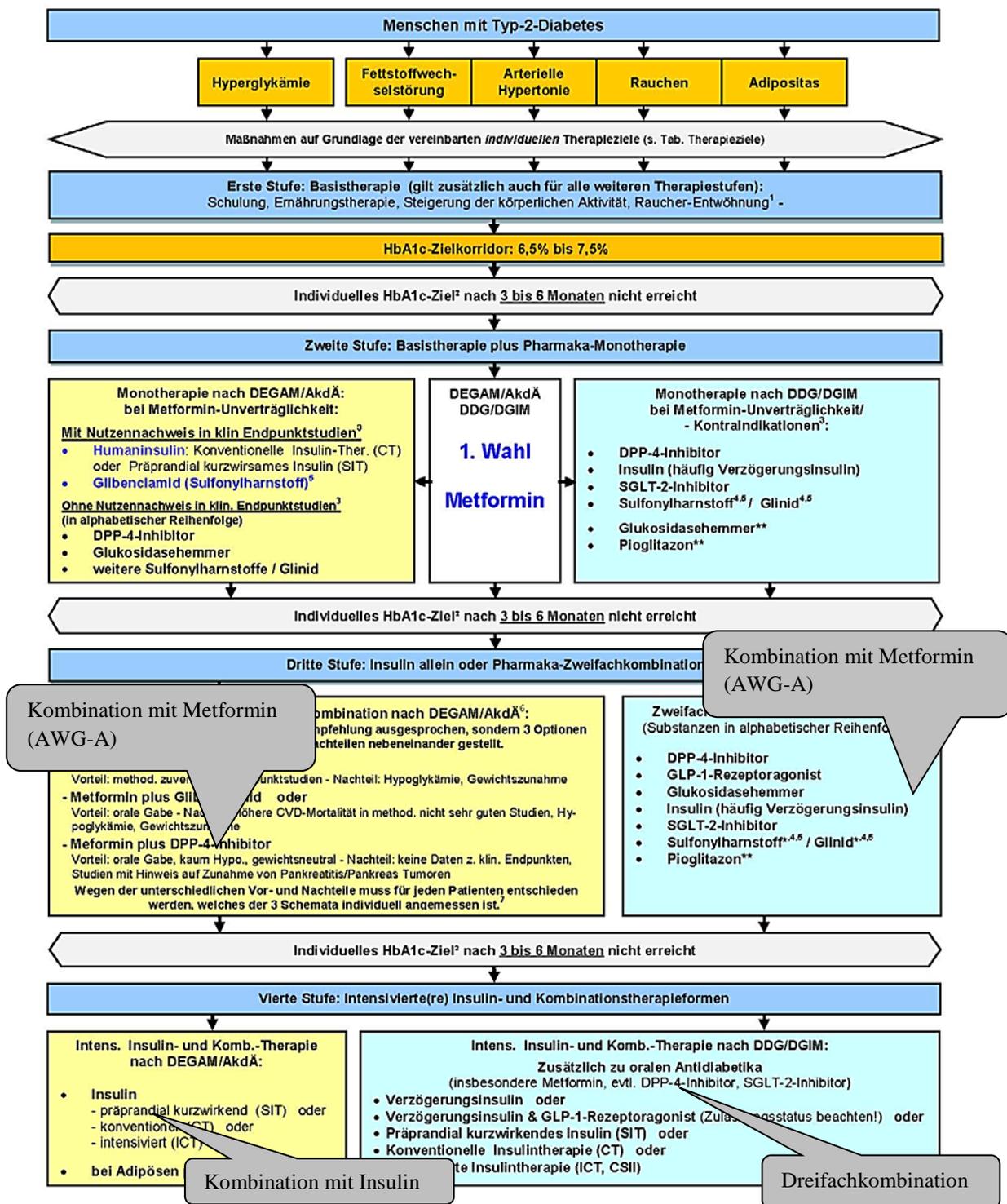


Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (mit Zielpopulation für Metformin+Dapagliflozin in grauen Sprechblasen hinzugefügt).

AD: Antidiabetikum; AkdÄ: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; AWG-A: Anwendungsgebiet A; CSSI: kontinuierliche subkutane Insulininfusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SIT: Supplementäre Insulintherapie

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Die Zielpopulation wurde immer nach der maximalen Patientenzahl ermittelt, in deren Therapie auf der jeweiligen Therapiestufe ein Bestandteil theoretisch durch Fixkombination Metformin+Dapagliflozin ersetzt werden könnte. Zielpopulation der Kombinationstherapie sind in Anwendungsgebiet A Patienten, bei denen eine allein auf Metformin basierende Therapie und nicht medikamentöse Verfahren unzureichend zur Erreichung der Therapieziele sind (AstraZeneca GmbH, 2017). Als Schätzung für diese können deshalb diejenigen Patienten gelten, die mit Metformin und einem weiteren Antidiabetikum behandelt werden.

Anhand der IMS-Daten für Patienten, die eine Therapie mit Metformin+Antidiabetikum erhalten haben, kann jedoch nicht beurteilt werden, ob Metformin die Erstlinientherapie war und später ein weiteres Antidiabetikum hinzugekommen ist. Die Gabe von Sulfonylharnstoff, Alpha-Glukosidasehemmer und Glinid ist laut der jeweiligen Fachinformation auch in der Erstlinie möglich (AbZ-Pharma GmbH, 2014; AbZ-Pharma GmbH, 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017). Patienten die als Erstlinientherapie ein anderes Antidiabetikum und später Metformin als Add-on-Therapie erhalten haben, entsprechen jedoch nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet und sollten daher nicht in die Berechnung der Patientenzahlen für Anwendungsgebiet A einfließen.

Um diesem Punkt Rechnung zu tragen, wurden näherungsweise die Monotherapiepatienten betrachtet: Gemäß IMS[®] Disease Analyzer werden in der Zielpopulation für Metformin+Dapagliflozin mit Metformin-Monotherapie hochgerechnet 411.784 Patienten behandelt, während 73.794 Patienten in Deutschland Sulfonylharnstoff als Monotherapie erhalten (IMS[®] Disease Analyzer, 2016). Damit werden 15,2%² der mit diesen beiden Substanzen behandelten Patienten primär mit Sulfonylharnstoff behandelt, 84,8%² mit Metformin. Entsprechend sind nur 84,8% der Patientengruppe in Anwendungsgebiet A aus der Therapiekombination Metformin+Sulfonylharnstoff zu berücksichtigen: $0,848 \cdot 69.762 = 59.160$ Patienten.^{2,3}

Analog erfolgt die Schätzung für die Wirkstoffe Alpha-Glukosidasehemmer und Glinide. Die zugrunde gelegte Verteilung ist in Tabelle 3-I zusammengefasst.

² Zahlen wurden anhand der Daten des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) selbst berechnet.

³ Die Prozentzahlen wurden für die Darstellung im Text auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Berechnungen erfolgen jedoch auf Basis der nicht gerundeten Prozentzahlen.

Tabelle 3-I: Verhältnis der Populationen in Monotherapie (Jahr 2015)

Verhältnis	Metformin Mono- therapie¹	AD Mono- therapie¹	Summe^{1,3}	Erst Metformin, dann AD^{2,3}
Metformin : Sulfonylharnstoff	411.784	73.794	485.578	84,8%
Metformin : Alpha- Glukosidasehemmer	411.784	4.351	416.135	99,0%
Metformin : Glinid	411.784	16.052	427.836	96,2%
Quelle: (IMS [®] Disease Analyzer, 2016) 1: Auf ganze Zahlen gerundet 2: Prozentzahlen wurden für die Darstellung auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Prozentzahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. 3: Eigene Berechnungen AD: Antidiabetikum				

Überträgt man die Anteile der Monotherapie auf die jeweilige Kombinationstherapie mit Metformin, ergeben sich folgende Zahlen (Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Anteile der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Metformin als Ersttherapie (Jahr 2015)

Kombinationstherapie	Patienten mit Kombinations- therapie^{1,3}	Anteil zuerst Metformin, dann AD^{1,3}	Anzahl Patienten zuerst Metformin, dann AD^{2,3}
Metformin+Sulfonylharnstoff	69.762	84,8%	59.160
Metformin+Glinid	7.724	99,0%	7.643
Metformin+Alpha- Glukosidasehemmer	1.361	96,2%	1.310
Quelle: (IMS [®] Disease Analyzer, 2016) 1: Zahlen gerundet 2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte (Patientenzahlen) und nicht gerundeter Werte (Anteil der Patienten mit Metformin als Erstlinientherapie) berechnet. 3: Eigene Berechnungen AD: Antidiabetikum			

Tabelle 3-K: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin als Ersttherapie (Jahr 2015)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86% der Patienten) ^{2,4}	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ^{2,4}
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination	337.718	290.437	289.425 bis 291.453
Metformin+Sulfonylharnstoffe ^{3,4}	59.160	50.878	50.441 bis 51.319
DPP-4-Inhibitoren+Metformin	49.510	42.579	42.179 bis 42.983
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin	27.430	23.590	23.292 bis 23.892
GLP-1-Analoga+Metformin	23.296	20.035	19.760 bis 20.314
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	15.758	13.552	13.326 bis 13.782
Glinide+Metformin ³	7.643	6.573	6.416 bis 6.734
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	7.115	6.119	5.968 bis 6.274
Glitazone in Fixdosiskombination	1.529	1.315	1.246 bis 1.388
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.382	1.189	1.123 bis 1.259
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin ^{3,4}	1.310	1.127	1.063 bis 1.195
Metformin+Glitazone	301	259	229 bis 293
Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	176	151	129 bis 177
Summe^{2,4}	532.328	457.804	456.564 bis 459.047
<p>Daten aus dem Analysezeitraum 01/2015 bis 12/2015 (IMS[®] Disease Analyzer, 2016)</p> <p>1: Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18 bis 74 Jahre, keine manifeste Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika, Metformindosis mindestens 1.700 mg). Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. Die dargestellten Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) selbst berechnet. Die dargestellten Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.</p> <p>3: Anteile der Patienten an einer Kombinationstherapie, die zuerst Metformin erhalten aus Tabelle 3-J.</p> <p>4: Eigene Berechnungen</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT: Natrium-Glukose-Cotransporter 2</p>			

3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 ¹
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von 18 Jahren bis 74 Jahren mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ² und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	Beträchtlich ²	457.804
<p>1: Zahlen wurden anhand der Daten des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) selbst berechnet und gerundet.</p> <p>2: Die Einstufungen des Zusatznutzen-Ausmaßes wurden für dieses Dossier gemäß der IQWiG Methoden 5.0 vom 10.07.2017 vorgenommen.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin</p>			

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 der Gesamtschau aller Ergebnisse ergab sich dabei ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Behandlung der Zielpopulation von Dapagliflozin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Metformin+Sulfonylharnstoff. Da keine genauen Angaben zum Anteil von Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung für das vorliegende Anwendungsgebiet vorliegen, wird auf eine Darstellung der Patientenzahlen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung verzichtet und keine Jahrestherapiekosten für diese Population berechnet. Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin+Liraglutid werden auf Basis der Jahrestherapiekosten pro Patient dargestellt.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen, evidenzbasierten Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes mellitus verwendet. Dies ist vorrangig die NVL für Typ-2-Diabetes mellitus (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zudem wurde in Freihandsuche auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen (www.fachinfo.de) und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wie Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte oder Hypoglykämien wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen bibliografischen Datenbanken gesucht.

Die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA wurden der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Informationen zu Metformin+Dapagliflozin können auf der Homepage der European Medicines Agency (EMA) 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 4 A (4.3.1.1.2) identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring_node.html), der DDG sowie der Deutschen Diabetes-Hilfe diabetesDE (<http://www.diabetesde.org/>) 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 – ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

Die orientierenden Literaturrecherchen bzw. Freihandsuchen für Referenzen im Abschnitt 3.2 wurden im Zeitraum von 2014 bis Januar 2017 durchgeführt. Dokumente, die regelmäßig aktualisiert werden (Leitlinien, Fachinformationen) wurden regelmäßig auf ihre Gültigkeit überprüft.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Metformin+Dapagliflozin wurde durch die Firma IMS Health eine Sonderstudie zur Behandlungssituation von Typ-2-Diabetikern basierend auf den Daten des IMS[®] Disease Analyzers durchgeführt. Die entsprechende Quelle findet sich in Modul 5 (IMS[®] Disease Analyzer, 2016).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbZ-Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Acarbose AbZ (Acarbose), Stand 02/2014.
2. AbZ-Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Repaglinid AbZ (Repaglinid), Stand 02/2016.
3. AkdÄ. 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*, 2. Auflage
4. American Diabetes Association. 2015. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 38(Supplement 1), S41-S8.
5. AMS GmbH. 2014. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.
6. AstraZeneca GmbH. 2017. Fachinformation Xigduo[®] (Metformin+Dapagliflozin), Stand 11/2017.

7. Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., Hall, G., Hughes, E. & Middleton, A. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 64(8), 1121-9. Epub 2010/03/20.
8. Birkeland, K. I., Jorgensen, M. E., Carstensen, B., Persson, F., Gulseth, H. L., Thuresson, M., et al. 2017. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(9), 709-17.
9. BMG. 2016. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar unter: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
10. Boehme, M. W., Buechele, G., Frankenhauser-Mannuss, J., Mueller, J., Lump, D., Boehm, B. O., et al. 2015. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany--a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC Public Health*, 15, 855. Epub 2015/09/04.
11. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/> [Zugriff am: 18.10.2017]
12. Bramlage, P., Binz, C., Gitt, A. K., Krekler, M., Plate, T., Deeg, E., 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). Epub 2010/09/17.
13. Bristol-Myers Squibb & AstraZeneca. 2011. Background Document: Dapagliflozin BMS-512148 NDA 202293.
14. Brown, L. D., Cai, T. T. & DasGupta, A. 2001. Interval Estimation for a Binominal Proportion. *Statistical Science*, 16(2), 101-33.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes.
16. Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 1242-49.
17. Chao, E. C. & Henry, R. R. 2010. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*, 9(7), 551-9. Epub 2010/05/29.
18. Cheong, C., Barner, J. C., Lawson, K. A. & Johnsrud, M. T. 2008. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clin Ther*, 30(10), 1893-907. Epub 2008/11/19.
19. Chernew, M. E., Shah, M. R., Wegh, A., Rosenberg, S. N., Juster, I. A., Rosen, A. B., et al. 2008. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. *Health Aff*, 27(1), 103-12. Epub 2008/01/09.
20. ClinicalTrials.gov. 2017. NCT01730534: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534> [Zugriff am: 16.10.2017]

21. Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., Wittrup-Jensen, K., Kennedy-Martin, T. & Currie, C. J. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 21(9), 1477-83.
22. Del Prato, S., Nauck, M., Duran-Garcia, S., Maffei, L., Rohwedder, K., Theuerkauf, A., et al. 2015. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*, 17(6), 581-90.
23. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0. April 2014. Verfügbar unter: [http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3 Adipositas Praevention Therapie 2014.pdf](http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf) [Zugriff am: 11.10.2017]
24. Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., Schaefer, M., Wasem, J. & Wille, E. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar unter: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/> [Zugriff am: 18.10.2017]
25. Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikerarzt*, 40(6+7), 296-9.
26. Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=12453&p_sprache=d [Zugriff am: 18.10.2017]
27. EMA. 2012. Forxiga (Dapagliflozin): EPAR - Public assessment report. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
28. FDA. 2008. Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention - DRAFT GUIDANCE. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/ucm071624.pdf> [Zugriff am: 11.10.2017]
29. Frier, B. M., Scherthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
30. G-BA. 2010. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM -RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
31. 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.
32. G-BA. 2016. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) - Servicedokument zum Beschluss vom 21. Januar 2016 (Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)). Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
33. GKV-Spitzenverband. 2017. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname (Stand 01.10.2017).
 34. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., Kretschmann, J. & Weber, A. 2013. *Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf [Aufgerufen am 18.10.2017].
 35. Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*, 104:A, 2799-805.
 36. Hauner, H. 2012. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012* [Online]. Verfügbar unter: http://www.diabetesde.org/system/files/documents/uploads/pics/Gesundheitsbericht_2012_01.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
 37. Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: diabetes DE (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
 38. Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. 2013. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 668-77.
 39. Heidemann, C., Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C. & Robert Koch-Institut. 2016. Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008–2011) - Prävalenz von Diabetes mellitus. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/degs1/Diabetes_mellitus.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am: 20.10.2017]
 40. Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med*, 28(8), 919-23. Epub 2011/03/25.
 41. Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2002. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 25(11), 2109-10.
 42. Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J. & Giani, G. 2005. Diabetes mellitus. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 24. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
 43. IMS[®] Disease Analyzer. 2011. Diabetes Typ II-Patienten im MAT 12/2011.
 44. IMS[®] Disease Analyzer. 2013. Value Dossier Dapagliflozin+MET Analysen für Modul 3.
 45. IMS[®] Disease Analyzer. 2015. Diabetes Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza Therapieschemata und Patientencharakteristika 2014.
 46. IMS[®] Disease Analyzer. 2016. Diabetes Analysen im Rahmen der Value Dossiers Forxiga[®] und Xigduo[®].
 47. International Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition. *Brussels, Belgium* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> [Zugriff am: 18.10.2017]
 48. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., 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*, 35(6), 1364-79.
49. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., et al. 2015. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140-9. Epub 2014/12/30.
 50. IQWiG. 2011a. IQWiG-Berichte – Nr. 87: Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07 vom 06.06.2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf/download/1 [Zugriff am: 18.10.2017]
 51. IQWiG. 2011b. IQWiG-Berichte – Nr. 99: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Zugriff am: 11.10.2017]
 52. IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 131: Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten (Abschlussbericht). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
 53. Kellerer, M. & Häring, H. U. 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. Auflage. Stuttgart: Thieme.
 54. Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-8.
 55. Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Holl, R. W., et al. 2017. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 136(3), 249-59.
 56. Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55, 980-90. Epub 2012.
 57. Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B. & Jonsson, L. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*, 6(3), 197-202.
 58. 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(2), 407-14.
 59. Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P. & Alexander, C. M. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*, 11(12), 1138-44. Epub 2009/09/18.

60. Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., Gallwitz, B., Haring, H. U., Joost, H. G., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
61. Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., Ryan, C., Korytkowski, M., Cryer, P., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*, 17(12), 1397-403.
62. Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A. & Juhnke, C. 2013. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process. *Value in Health*, 16(7), A446.
63. Müller, N., Heller, T., Freitag, M. H., Gerste, B., Haupt, C. M., Wolf, G., et al. 2015. Healthcare utilization of people with type 2 diabetes in Germany: an analysis based on health insurance data. *Diabetic Medicine*, 32(7), 951-7.
64. Nauck, M., del Prato, S., Meier, J. J., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Elze, M., et al. 2013. Vergleich von Dapagliflozin und Glipizid als Add-on-Therapie bei Typ-2-Diabetikern mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin. *Dtsch Med Wochenschr*, 138 Suppl 1, S6-15.
65. Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., Duran-Garcia, S., Rohwedder, K., Elze, M., et al. 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 34(9), 2015-22. Epub 2011/08/06.
66. Neye, H. 2011. Verordnungshinweis: Teststreifen für Diabetiker – häufig gestellte Fragen. *VIN VerordnungsInfo Nordrhein* [Online], Oktober. Verfügbar unter: http://www.kvno.de/downloads/newsletter/vin/VIN_02_2011.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
67. Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33(6), 1014-29; discussion 30-1.
68. Ott, P., Benke, I., Stelzer, J., Kohler, C. & Hanefeld, M. 2009. "Diabetes in Germany"(DIG)-Studie. Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxis. *Dtsch Med Wochenschr*, 134(7), 291-7.
69. Persson, F., Nystrom, T., Jorgensen, M. E., Carstensen, B., Gulseth, H. L., Thuresson, M., et al. 2017. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*, [Epub ahead of print]. Epub 2017/08/05.
70. Pfister, M., Whaley, J. M., Zhang, L. & List, J. F. 2011. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*, 89(4), 621-5. Epub 2011/02/25.
71. Pommer, W. 2007. Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland. *Nephrologie*, 2, 313–8.
72. Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M. & Hippler, H. J. 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. Epub 2010/11/06.
73. Rathmann, W., Strassburger, K., Heier, M., Holle, R., Thorand, B., Giani, G., 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.
74. Rathmann, W., Tamayo, T., Schulze, M., Scheidt-Nave, C. & Rothe, U. 2011. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF

- Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_AG_EPI_31051_1.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
75. Rathmann, W., Tamayo, T., Jacobs, E., Landgraf, R. & et al. 2016. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017 - Die Bestandsaufnahme. Verfügbar unter: http://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
76. 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. Verfügbar unter: http://www.oedg.org/pdf/StVincent_Declaration_dt.pdf [Zugriff am: 18.10.2017]
77. Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-6.
78. RKI. 2011. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 18.10.2017]
79. RKI. 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 18.10.2017]
80. Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K. & Dubinsky, M. C. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 15(6), e22-33.
81. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017. Fachinformation Amaryl® (Glimepirid), Stand 04/2017.
82. Schipf, S., Werner, A., Tamayo, T., Holle, R., Schunk, M., Maier, W., et al. 2012. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet Med*, 29(7), e88-95. Epub 2012/01/18.
83. Statistisches Bundesamt. 2017a. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (Stand 31.12.2015) - Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am: 18.10.2017]
84. Statistisches Bundesamt. 2017b. Animierte Bevölkerungspyramide: 13th coordinated Population Projection for Germany (2001-2015). Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> [Zugriff am: 28.01.2017]
85. Tamayo, T., Claessen, H., Ruckert, I. M., Maier, W., Schunk, M., Meisinger, C., et al. 2014. Treatment pattern of type 2 diabetes differs in two German regions and with patients' socioeconomic position. *PLoS One*, 9(6), e99773.
86. Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., Kuß, O. & Rathmann, W. 2016. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance

- Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(11), 177-82.
87. Thefeld, W. 1999. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
 88. Toulis, K. A., Willis, B. H., Marshall, T., Kumarendran, B., Gokhale, K., Ghosh, S., et al. 2017. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in THIN database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(5), 1719-25.
 89. Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., Krekler, M., Plate, T., Deeg, E., 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. Epub 2011/07/16.
 90. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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(9131), 837-53. Epub 1998/09/22.
 91. Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., Linder, R., Ahrens, S. & Verheyen, F. 2013. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr*, 138(3), 69-75.
 92. Willert, T., Walker, J. & Schramm, W. 2012. Regionale Analyse der medikamentösen Behandlungsprävalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr*, 137(46), 2363-8.
 93. Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T. & Klotsche, J. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. Verfügbar unter: <http://www.detect-studie.de> [Zugriff am: 11.10.2017]
 94. World Health Organisation (WHO). 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications* [Online]. Geneva. Adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf [Aufgerufen am 18.10.2017].
 95. Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*, 28(12), 2948-61.
 96. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., et al. 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 373(22), 2117-28. Epub 2015/09/18.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinationstherapie Metforminhydrochlorid+ Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation	Metformin+Dapagliflozin: kontinuierlich oral: 2x täglich je eine Filmtablette 5 mg Dapagliflozin/850 mg Metformin oder 5 mg Dapagliflozin/1.000 mg Metformin	Metformin+ Dapagliflozin: 730 Tabletten	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 1,75 mg bis drei Tabletten à 3,5 mg	Glibenclamid: zwischen 365 und 1.095 Tabletten	365
		Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	Metformin: zwischen 730 und 1.095 Tabletten	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimepirid: kontinuierlich oral: 1x täglich eine Tablette à 1 mg bis 6 mg Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	Glimepirid: 365 Tabletten Metformin: zwischen 730 und 1.095 Tabletten	365 365
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metforminhydrochlorid (Variante 3)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 3)	Empagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich eine Tablette à 10 mg bis 25 mg Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	Empagliflozin: 365 Tabletten Metformin: zwischen 730 und 1.095 Tabletten	365 365
Kombinationstherapie aus Liraglutid und Metforminhydrochlorid	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^b	Liraglutid: kontinuierlich subkutane Injektion: 1x täglich Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	Liraglutid: zwischen 1,2 mg und 1,8 mg ^a Metformin: zwischen 730 und 1.095 Tabletten	365 365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Quellen: (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2017; Merck Serono GmbH, 2017; Novo Nordisk AS, 2017; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017) a: Die Anfangsdosis für Liraglutid beträgt 0,6 mg. Nach mindestens einer Woche wird die Dosis auf 1,2 mg erhöht. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis auf 1,8 mg profitieren. b: Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016).				

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

Xigduo[®] wird zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg Dapagliflozin und mindestens 1.700 mg Metformin. Es erfolgt keine Titrierung der Dosis (AstraZeneca GmbH, 2017).

Als Vergleichstherapie sind die in Deutschland am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimperid, Empagliflozin sowie Liraglutid jeweils in der Kombination mit Metformin aufgeführt. Glibenclamid wird oral einmal täglich mit einer maximalen Tagesdosis von 10,5 mg eingenommen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016). Glimperid wird oral einmal täglich mit einer maximalen Tagesdosis von 6 mg eingenommen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017). Beide Sulfonylharnstoffe werden zu Therapiebeginn in einer niedrigen Dosis gegeben, welche dann schrittweise auf die maximale Tagesdosis erhöht wird (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017). Auf die Darstellung der erforderlichen Titrationsphasen wird verzichtet, da es sich bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Empagliflozin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg. Die Dosis kann auf 25 mg einmal täglich erhöht werden, wenn die Dosis von 10 mg vertragen wird, eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² vorliegt und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen wird (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2017). Liraglutid wird einmal täglich subkutan injiziert. Die Anfangsdosis beträgt 0,6 mg. Nach mindestens einer Woche wird die Dosis auf 1,2 mg erhöht. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis auf 1,8 mg profitieren (Novo Nordisk AS, 2017).

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden jeweils in der Kombination mit Metformin gegeben. Eine Metformineinnahme wird mit einer Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg zwei- oder dreimal täglich begonnen. Nach Fachinformation können maximal 3.000 mg Metformin als Tagesdosis verteilt auf drei Einnahmen eingenommen werden (Merck Serono GmbH, 2017).

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, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

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	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Kombinationstherapie Metforminhydrochlorid+ Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation	Metformin+Dapagliflozin: kontinuierlich oral: 2x täglich je eine Filmtablette 5 mg Dapagliflozin/850 mg Metformin oder 5 mg Dapagliflozin/1.000 mg Metformin	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 1,75 mg bis drei Tabletten à 3,5 mg	365
		Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	365
Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimepirid: kontinuierlich oral: 1x täglich eine Tablette à 1 mg bis 6 mg	365
		Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metforminhydrochlorid (Variante 3)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 3)	Empagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich eine Tablette à 10 mg bis 25 mg	365
		Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	365
Kombinationstherapie aus Liraglutid und Metforminhydrochlorid	Patienten mit manifestem kardiovaskulärer Vorerkrankung ^b	Liraglutid: kontinuierlich subkutane Injektion: 1x täglich 1,2 mg bis 1,8 mg ^a	365
		Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
<p>Quellen: (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2017; Merck Serono GmbH, 2017; Novo Nordisk AS, 2017; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017)</p> <p>a: Die Anfangsdosis für Liraglutid beträgt 0,6 mg. Nach mindestens einer Woche wird die Dosis auf 1,2 mg erhöht. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis auf 1,8 mg profitieren.</p> <p>b: Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016).</p>			

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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinations-therapie Metforminhydrochlorid+ Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	Metformin+ Dapagliflozin: eine Filmtablette 5 mg Dapagliflozin/ 850 mg Metformin oder 5 mg Dapagliflozin/ 1.000 mg Metformin 2x täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten (DDD=10 mg/1.700 mg oder 10 mg/2.000 mg; FI: 10 mg/1.700 mg pro Tag oder 10 mg/2.000 mg pro Tag)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinations-therapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	365	Glibenclamid: eine Tablette à 1,75 mg bis drei Tabletten à 3,5 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 bis 1.095 Tabletten (DDD=10 mg; FI: 1,75 mg bis 10,5 mg/Tag)
		365	Metforminhydrochlorid: eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg 2-3x täglich	730 bis 1.095 Tabletten (DDD=2.000 mg; FI:1.000 mg bis 3.000 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinations- therapie aus Glimepirid und Metformin- hydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichs- therapie (Variante 2)	365	Glimepirid: eine Tablette à 1 mg bis 6 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 Tabletten (DDD=2 mg; FI: 1 mg bis 6 mg/Tag)
		365	Metformin- hydrochlorid: eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg 2-3x täglich	730 bis 1.095 Tabletten (DDD=2.000 mg; FI:1.000 mg bis 3.000 mg/Tag)
Kombinations- therapie aus Empagliflozin und Metformin- hydrochlorid (Variante 3)	Alle Patienten der Vergleichs- therapie (Variante 3)	365	Empagliflozin: eine Tablette à 10 mg bis 25 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (DDD=17,5 mg; FI: 10 mg bis 25 mg/Tag)
		365	Metformin- hydrochlorid: eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg 2-3x täglich	730 bis 1.095 Tabletten (DDD=2.000 mg; FI:1.000 mg bis 3.000 mg/Tag)
Kombinations- therapie aus Liraglutid und Metformin- hydrochlorid	Patienten mit manifesten kardio- vaskulärer Vorerkrankung ^b	365	Liraglutid: kontinuierlich subkutane Injektion: 1x täglich 1,2 mg bis 1,8 mg ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Injektionen (DDD=1,2 mg; FI: 1,2 mg bis 1,8 mg/Tag)
		365	Metformin- hydrochlorid: eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg 2-3x täglich	730 bis 1.095 Tabletten (DDD=2.000 mg; FI:1.000 mg bis 3.000 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Quellen: (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2017; Merck Serono GmbH, 2017; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017)</p> <p>a: Die Anfangsdosis für Liraglutid beträgt 0,6 mg. Nach mindestens einer Woche wird die Dosis auf 1,2 mg erhöht. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis auf 1,8 mg profitieren.</p> <p>b: Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose; FI: Fachinformation</p>				

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).

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im Index für Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (ATC-Index) für 2017 angeführt sowie auf den Fachinformationen für Metformin+Dapagliflozin, Glibenclamid, Glimepirid, Empagliflozin, Liraglutid und Metformin (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2017; Merck Serono GmbH, 2017; Novo Nordisk AS, 2017; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017; WiDO, 2017)..

Da bei den Sulfonylharnstoffen, Empagliflozin, Liraglutid und Metformin die Spanne der möglichen Dosierungen in den Fachinformationen die jeweiligen ATC-Tagesdosen (DDD) einschließt, wird im Weiteren eine Spanne aus der niedrigsten und höchsten kontinuierlichen therapeutischen Dosis nach der Fachinformation zur Berechnung der Behandlungskosten herangezogen.

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. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich

*Dapagliflozin/Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)
(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

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 SGB V 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 pro Packung (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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Kombinationstherapie Metforminhydrochlorid+ Dapagliflozin	Metformin+Dapagliflozin 5 mg/850 mg: Packung mit 196 Tabletten: 124,97 €	116,89 €
	Metformin+Dapagliflozin 5 mg/1.000 mg: Packung mit 196 Tabletten: 124,97 €	116,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Glibenclamid 1,75 mg: Packung mit 180 Tabletten: 14,49 €(FB)	12,72 €
	Glibenclamid 3,5 mg: Packung mit 180 Tabletten: 14,93 €(FB)	13,16 €
	Metforminhydrochlorid 1.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 500 mg: 16,18€(FB)	14,41 €
	Metforminhydrochlorid 3.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 1.000 mg: 18,78€(FB)	17,01 €
Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Glimepirid 1 mg: Packung mit 180 Tabletten: 16,87 €(FB)	15,10 €
	Glimepirid 6 mg: Packung mit 180 Tabletten: 82,53 €(FB)	80,76 €
	Metforminhydrochlorid 1.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 500 mg: 16,18 €(FB)	14,41 €
	Metforminhydrochlorid 3.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 1.000 mg: 18,78 €(FB)	17,01 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metforminhydrochlorid (Variante 3)	Empagliflozin 10 mg: Packung mit 100 Tabletten: 192,34 €	180,53 €
	Empagliflozin 25 mg: Packung mit 100 Tabletten: 192,34 €	180,53 €
	Metforminhydrochlorid 1.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 500 mg: 16,18 €(FB)	14,41 €
	Metforminhydrochlorid 3.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 1.000 mg: 18,78 €(FB)	17,01 €
Kombinationstherapie aus Liraglutid und Metforminhydrochlorid ^a	Liraglutid 180 mg: 10 Pens mit je 3 mL à 6 mg/mL: 570,64 €	537,88 €
	Metforminhydrochlorid 1.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 500 mg: 16,18 €(FB)	14,41 €
	Metforminhydrochlorid 3.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 1.000 mg: 18,78 €(FB)	17,01 €
Quellen: (GKV-Spitzenverband, 2017; Lauer-Taxe, 2017) a: Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung. Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016). FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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 Vergleichstherapie jeweils in der größten bzw. preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung mit notwendiger andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden.

Metformin+Dapagliflozin

Alle Berechnungen für Metformin+Dapagliflozin-Filmtabletten sind auf Basis der 2017 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Die Kosten für Xigduo[®] betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 196 Tabletten (N3) 124,97 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b Sozialgesetzbuch (SGB) V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 90,16 €. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01. April 2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

(Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015 1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurde deshalb der Betrag von 1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 124,97 € + 6,31 € + 1,77 € = 116,89 €

Metformin und Sulfonylharnstoff

Festbeträge wurden – soweit verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet (GKV-Spitzenverband, 2017). Die ab 2014 verbindlichen, neuen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge und nicht ein eventuell günstigeres Einzelpräparat angegeben.

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden anhand der für 2017 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2017).

Für Arzneimittel mit Festbetrag nach § 35 oder § 35a SGB V gilt auf der Basis von § 130a Abs. 3 SGB V kein Abschlag nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsgeregelte Substanzen dennoch nach § 130a Abs. 3b SGB V ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. So sind gemäß Lauer-Taxe (Feld „Pflichtrabatt des Unternehmers“) 2 von 16 Präparaten mit dem Wirkstoff Metformin nicht rabattpflichtig (Quelle: Lauer-Taxe Oktober 2017, Basis jeweils größte Packungsgröße für 1.000 mg Tabletten). Für alle aufgefundenen Glibenclamid-Präparate (7 von 7 Präparaten) war kein Rabatt ausgewiesen (Lauer-Taxe Oktober 2017, Basis jeweils größte Packungsgröße für 3,5 mg). Von den aufgefundenen Glimепirid-Präparaten (6 Präparate) wurde für ein Präparat ein Rabatt von 5,18 € ausgewiesen (Lauer-Taxe Oktober 2017, Basis jeweils größte Packungsgröße für 6 mg). Wie oben bereits erwähnt, wird zur Berechnung bei festbetragsgeregelten Substanzen jedoch der Festbetrag herangezogen und keine günstigeren Einzelpräparate. Vom Festbetrag wurde jeweils der Apothekenabschlag von 1,77 € abgezogen.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

Empagliflozin

Die Kosten für Empagliflozin betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 100 Tabletten (N3, 10 mg und 25 mg) 192,34 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 143,44 €. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01. April 2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015 1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurde deshalb der Betrag von

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 192,34 € - 10,04 € - 1,77 € = 180,53 €

Liraglutid

Die Kosten für Liraglutid betragen als Apothekenabgabepreis für 10 Pens à 3 mL (6 mg/mL) 570,64 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 442,66 €. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01. April 2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015 1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurde deshalb der Betrag von 1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 570,64 € - 30,99 € - 1,77 € = 537,88 €

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 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 regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinationstherapie Metforminhydrochlorid+ Dapagliflozin	alle Patienten der Zielpopulation	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	keine	keine	keine
Kombinationstherapie aus Glimепирid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	keine	keine	keine
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metforminhydrochlorid (Variante 3)	alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 3)	keine	keine	keine
Kombinationstherapie aus Liraglutid und Metforminhydrochlorid	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^a	keine	keine	keine
a: Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Gebrauchsinformationen der einzelnen Antidiabetika ergeben, wie z. B. die Überwachung der Nierenfunktion und die regelmäßige Kontrolle von Leberfunktion und Blutbild, werden nicht berücksichtigt. Diese Untersuchungen können bei Patienten mit Diabetes mellitus auch regelmäßig aufgrund der Erkrankung erforderlich sein. Da diese Kosten in den bisherigen Beschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt wurden (G-BA, 2016), werden diese hier auch nicht gesondert als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt.

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. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. 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-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
keine	keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Gebrauchsinformationen der einzelnen Antidiabetika ergeben, aber bei Diabetes mellitus auch ohnehin erfolgen können, wie z. B. die Überwachung der Nierenfunktion und die regelmäßige Kontrolle von Leberfunktion und Blutbild, wurden in den bisherigen Beschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt (G-BA, 2016). Deshalb werden diese hier nicht aufgeführt.

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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinations-therapie Metformin-hydrochlorid+ Dapagliflozin	alle Patienten der Zielpopulation	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinations-therapie aus Glibenclamid und Metformin-hydrochlorid (Variante 1)	alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	keine	keine	keine
Kombinations-therapie aus Glimепирид und Metformin-hydrochlorid (Variante 2)	alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	keine	keine	keine
Kombinations-therapie aus Empagliflozin und Metformin-hydrochlorid (Variante 3)	alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 3)	keine	keine	keine
Kombinations-therapie aus Liraglutid und Metformin-hydrochlorid	Patienten mit manifester kardio-vaskulärer Vorerkrankung ^a	keine	keine	keine
a: Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Kombinationstherapie Metforminhydrochlorid+ Dapagliflozin	Alle Patienten der Zielpopulation	Metformin+ Dapagliflozin: 435,36 €	199.309.549,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metformin- hydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: 25,79 €80,06 € Metformin: 58,44 €103,48 € Summe: 84,23 €183,54 €	38.560.830,92 € 84.025.346,16 €
Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metformin- hydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimepirid: 30,62 €163,76 € Metformin: 58,44 €103,48 € Summe: 89,06 €267,24 €	40.772.024,24 € 122.343.540,96 €
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metformin- hydrochlorid (Variante 3)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 3)	Empagliflozin: 658,93 € Metformin: 58,44 €103,48 € Summe: 717,37 €762,41 €	328.414.855,48 € 349.034.347,64 €

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Kombinationstherapie aus Liraglutid und Metforminhydrochlorid	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^c	Liraglutid: 1.308,84 € 1.963,26 € Metformin: 58,44 € 103,48 € Summe: 1.367,28 € 2.066,74 €	Es liegen keine ausreichenden Angaben zur Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Abschätzung der Jahrestherapiekosten vor.
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die Angabe der Unsicherheit für die Patientenzahlen nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Genaue Operationalisierung siehe (Marso et al., 2016).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

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 Metformin+Dapagliflozin:

Packungsgröße: 196 Tabletten

Kosten pro Packung (196 Tabletten): 116,89 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 730 Tabletten

Benötigte Packungen⁴ (à 196 Tabletten) pro Jahr und Patient: 3,72

→ Die Medikamentenkosten für Metformin+Dapagliflozin betragen demnach 435,36 € pro Patient und Jahr

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimperid, Empagliflozin und Metformin wurden analog (entsprechend der Packungsgröße und anhand der benötigten Tablettenzahl pro Patient und Jahr) berechnet.

⁴ Die Zahl wurde für die Darstellung auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die folgenden Berechnungen erfolgen jedoch auf Basis der nicht gerundeten Zahl.

Der jeweilige Minimal- und Maximal-Wert der angegebenen Spannen für die Summe wurde aus der Summe der jeweils niedrigsten Preise der entsprechenden Wirkstoffe bzw. aus den höchsten Preisen gebildet. Exemplarisch für Glibenclamid und Metformin::

Höchster Preis für Glibenclamid 80,06 €

Höchster Preis für Metformin: 103,48 €

Summe: 183,54 €

→ Der Maximal-Preis für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Variante 1) beträgt demnach 183,54 € pro Patient und Jahr

Es wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Nebenwirkungen der Behandlungen resultieren, gemäß der vom G-BA 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 vor allem kurzfristig auftreten, z. B. Krankenhauseinweisungen. Je nach Schwere der Hypoglykämie und Ermittlungsmethode der Kosten ergeben sich signifikante Kosten pro Ereignis. Bei schweren Hypoglykämien belaufen sich diese auf etwa 3.000 € pro Ereignis (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht auch eine Adipositas beim Typ-2-Diabetes mellitus Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke & Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion kann diese Kosten bereits kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). Aus dem günstigen Einfluss auf Körpergewicht und weitere Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile, sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Drösler 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 kann einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal – wie weiter oben im Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnt – neben dem blutzuckersenkenden Effekt eben auch (statistisch signifikante) Effekte im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion sowie auf eine Blutdrucksenkung gezeigt wurden. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden, welche für den Patienten belastend sind und für das Gesundheitssystem hohe Kosten mit sich bringen können.

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 sollen 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 (AstraZeneca GmbH, 2017) sind für Metformin+Dapagliflozin zunächst Alter und Nierenfunktion zu berücksichtigen. So ergab wie bereits dargestellt eine Auswertung der Studie DETECT (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). Metformin+Dapagliflozin wird nicht empfohlen bei moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (Abschnitt 4.4 in (AstraZeneca GmbH, 2017)). Wie in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist diese Population zu etwa 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 (IMS[®] Disease Analyzer, 2016) berücksichtigt werden, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind:

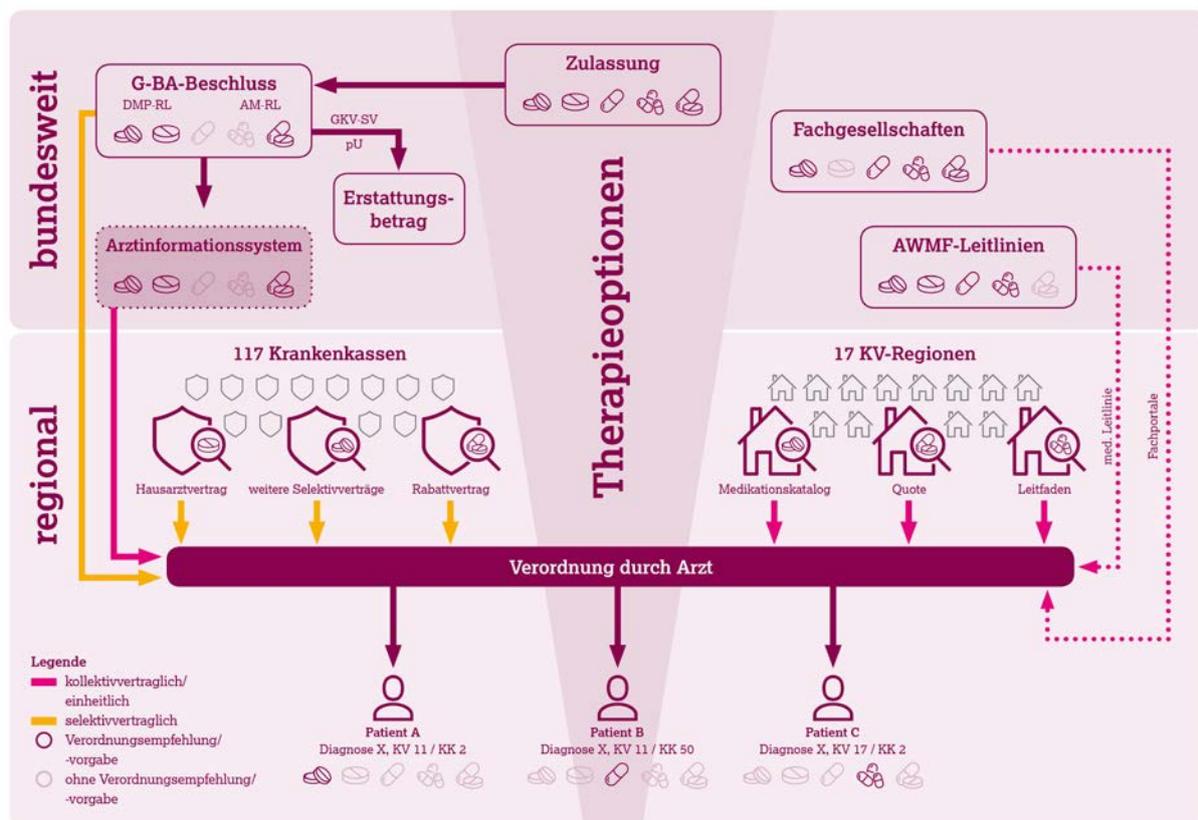


Abbildung 6: Einfluss verschiedener Steuerungsmaßnahmen auf die Verordnungspraxis

Quelle: eigene Darstellung

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; DMP: Disease Management Program; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenkassenversicherung; KV: Kassenärztliche Vereinigung; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SV: Spitzenverband

Frühe Nutzenbewertung/Arzneimittel-Richtlinie/Praxisverwaltungssoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, u. a. auch zu SGLT-2-Inhibitoren, gehen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie ein und sollen somit bei der Therapieauswahl durch den Arzt berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes werden diese Informationen perspektivisch in der Praxisverwaltungssoftware des Arztes abgebildet, sodass diese künftig noch unmittelbarer beim Verordnungsvorgang zur Verfügung stehen.

DMP Diabetes mellitus Typ 2

Insofern ein Arzt sich für die Teilnahme am DMP Diabetes mellitus Typ 2 entscheidet, umfasst dieses eine klare Vorgabe zur Therapieinitiierung und -eskalation durch Antidiabetika. Dabei finden moderne OAD nur nachrangig Berücksichtigung.

Arzneimittelvereinbarungen

Die auf regionaler Ebene vereinbarten Arzneimittelvereinbarungen (bzw. Ziel-/Wirkstoffvereinbarungen) werden – losgelöst von G-BA-Beschlüssen auf nationaler Ebene – zwischen Kassenärztlicher Vereinigung und Landesverbänden der Krankenkassen verhandelt.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Die Ausgestaltung der hierin enthaltenen Steuerungsinstrumente (z. B. Quoten) muss dabei nicht bundeseinheitlich ausgerichtet sein und kann sich regional stark unterscheiden. So sind beispielsweise in 2017 die Voraussetzungen für die Verordnung von SGLT-2-Inhibitoren in Baden-Württemberg entgegengesetzt zu denen in der Region Westfalen-Lippe. Dieser Trend hat sich durch die sogenannte „Regionalisierung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen“ in Folge des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes, welche zum 01. Januar 2017 umgesetzt wurde, noch weiter intensiviert (KV Baden-Württemberg, 2017; KV Westfalen-Lippe, 2017).

Selektivverträge

Hinzu kommen die selektivvertraglichen Vereinbarungen, z. B. Hausarztverträge, welche u. a. durch farbliche Kennzeichnung von Arzneimitteln in der Praxisverwaltungssoftware die Erfüllung von Rabattverträgen spezifischer Krankenkassen begünstigen sollen, obgleich die betreffenden Arzneimittel im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ggf. als unterlegene zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert wurden.

Die Effekte dieser vielfältigen Steuerungsinstrumente beeinflussen die Verordnungsanteile der SGLT-2-Inhibitoren in nicht unerheblichem Maße. Zwar kann aufgrund der hohen Komplexität des Regulierungsgeflechts hinsichtlich der tatsächlichen Auswirkungen der Steuerungsinstrumente in der Behandlungsrealität keine quantitative Aussage getätigt werden (IQWiG, 2011). Aus qualitativer Perspektive ist jedoch ersichtlich, dass die vielfältigen Steuerungsinstrumente die Wahl an potenziellen Therapieoptionen für den einzelnen Patienten einschränken. Demzufolge wird auch die maximale Patientenpopulation für Dapagliflozin in der Versorgungsrealität durch den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente deutlich verkleinert.

Bisher beobachtete Entwicklung

Hinzu kommt, dass realistischerweise eher eine allmähliche als eine sprunghafte Versorgungsdurchdringung durch eine Behandlung mit Dapagliflozin zu erwarten ist. Im Jahr 2015 lag die Menge der Verordnung für alle SGLT-2-Inhibitoren bei rund 41,3 Mio DDD (Freichel & Mengel, 2016). Davon entfielen rund 35,3 Mio DDD (Marktanteil von 85,5% bezüglich aller SGLT-2-Inhibitoren) auf Dapagliflozin (Monopräparat und Fixdosiskombination Metformin+Dapagliflozin) (Freichel & Mengel, 2016). Überdies existieren für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet alternative Therapieoptionen (z. B. Metformin in Kombination mit anderen Vertretern der SGLT-2-Inhibitoren, in Kombination mit DPP-4-Inhibitoren, etc.). Im Versorgungsalltag erhalten daher nicht alle Patienten der maximal denkbaren Patientenpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet die Kombination SGLT-2-Inhibitor mit Metformin (IMS[®] Disease Analyzer, 2016). Somit ergibt sich derzeit für Dapagliflozin ein deutlich geringerer Versorgungsanteil als die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte, maximal denkbare Patientenpopulation.

Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Die Zahlen des IMS[®] Disease Analyzer zeigen, dass die SGLT-2-Inhibitoren in Monotherapie bei rund 18.934 Patienten eingesetzt werden (IMS[®] Disease Analyzer, 2016). Demgegenüber

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

wird die Kombinationstherapie Metformin und SGLT-2-Inhibitor bei rund 28.312 Patienten verwendet, davon bei ca. 17.140 in Fixdosiskombination (eigene Berechnungen basierend auf Daten des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2016), siehe Abschnitt 3.2.4). Entsprechend ist die Kombination SGLT-2-Inhibitoren mit Metformin (Fixdosiskombination und freie Kombination) das zahlenmäßig mit Abstand bedeutendste Anwendungsgebiet.

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

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

Hinsichtlich der Patientenpräferenzen liegen Ergebnisse aus einer Präferenzstudie von Mühlbacher et al. vor (Mühlbacher et al., 2013). Die wichtigsten Präferenzparameter (Kriterien) einer Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind demnach (in absteigender Reihenfolge): der HbA1c-Wert, die Verzögerung der Insulintherapie, das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und gastrointestinale Probleme. Dieses Ranking ergab sich für die Präferenzmessung zwischen OAD-Patienten und Insulin-Patienten und war unabhängig von der gewählten Analyseform (AHP oder BWS). Vor allem aber war der HbA1c-Wert in allen Gruppen für die Patienten am wichtigsten, egal ob er mit AHP oder BWS ermittelt worden war. Patienten, die mit OAD behandelt wurden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 3 (AHP/BWS). Patienten, die mit Insulin behandelt wurden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 2 (AHP) bzw. Rang 3 (BWS).

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt (Marrett et al., 2009), ist hinlänglich bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Hypoglykämien und der Gewichtseffekt eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund des therapeutischen Profils von Dapagliflozin erscheint deshalb eine gewisse Patientenpräferenz innerhalb der OAD zugunsten von Präparaten mit geringem Hypoglykämierisiko und ohne Risiko der Gewichtszunahme wahrscheinlich. Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte und damit eine Berechnung der Auswirkungen auf die Behandlungskosten ist jedoch nicht möglich.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Metformin+Dapagliflozin (AstraZeneca GmbH, 2017) beinhaltet insbesondere die Einschränkung für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre, < 75 Jahre) und bezüglich der Nierenfunktion. Dies wurde bei der Ermittlung der Zielpopulation berücksichtigt. Darüber hinaus bestehen Gegenanzeigen zur Gabe von Metformin+Dapagliflozin bezüglich der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder bezüglich der sonstigen Bestandteile des Präparats (siehe auch Abschnitt 3.4.1). Allerdings erscheint aufgrund dieser Gegenanzeigen die Zielpopulation nicht nennenswert eingeschränkt. Zudem ist eine Quantifizierung kaum zuverlässig für Deutschland möglich.

Substitutionseffekte

Vor dem Hintergrund des beobachteten insgesamt hohen Anteils von Fixkombinationen bei den SGLT-2-Inhibitoren in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.3) kann davon ausgegangen werden, dass es in nicht unerheblichem Anteil zur Substitution von der freien Kombination Dapagliflozin und Metformin durch Xigduo[®] kommt.

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 dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere Gesamtkosten in der Versorgungsrealität erwartet. Begründet ist dies durch die Limitierung des Versorgungsanteils von Metformin+Dapagliflozin bedingt durch den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente, durch den bisherigen Marktanteil sowie durch alternative Therapieoptionen.

Eine ggf. stattfindende Substitution der Kombination Dapagliflozin (Forxiga[®]) und Metformin durch Metformin+Dapagliflozin (Xigduo[®]) führt zu einer Reduktion der Kosten für Dapagliflozin und insgesamt zu einer Senkung der Kosten für die GKV, da für Patienten, die mit Xigduo[®] behandelt werden, die Arzneimittelkosten für Metformin nicht anfallen (siehe Tabelle 3-10).

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand Oktober 2017 für Dapagliflozin und Empagliflozin, Stand November 2017 für Liraglutid), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Metformin+Dapagliflozin sowie einer Recherche vom Januar 2017 zu Beschlüssen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>). Eine Literatursuche (Handsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (Medline, Embase).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. 2017. Fachinformation Xigduo[®] (Metformin+Dapagliflozin), Stand 11/2017.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2017. Fachinformation Jardiance[®] (Empagliflozin), Stand 07/2017.
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta[®]). Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/> [Zugriff am: 18.10.2017]
4. Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., Schaefer, M., Wasem, J. & Wille, E. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar unter: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/> [Zugriff am: 18.10.2017]
5. Freichel, M. & Mengel, K. 2016. Antidiabetika. In: Schwabe U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
6. G-BA. 2016. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. 15. Dezember 2016. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf [Zugriff am: 20.10.2017]
7. GKV-Spitzenverband. 2017. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname (Stand 01.10.2017).
 8. IMS[®] Disease Analyzer. 2016. Diabetes Analysen im Rahmen der Value Dossiers Forxiga[®] und Xigduo[®].
 9. IQWiG. 2011. IQWiG-Berichte – Nr. 111: Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF [Zugriff am: 18.10.2017]
 10. KV Baden-Württemberg. 2017. Arzneimittel: Zielvereinbarungen 2017 Verfügbar unter: <https://www.kvbawue.de/praxis/verordnungen/arzneimittel/zielvereinbarungen/> [Zugriff am: 17.07.2017]
 11. KV Westfalen-Lippe. 2017. Arzneimittelvereinbarung für Westfalen-Lippe, Vereinbarung 2017 - Sicher verordnen in Westfalen-Lippe. Verfügbar unter: <https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/vereinbarung/index.htm> [Zugriff am: 17.07.2017]
 12. Lauer-Taxe. 2017. Auszüge aus der Lauertaxe für das Dossier Xigduo[®] (Stand: Oktober/November 2017).
 13. Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P. & Alexander, C. M. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*, 11(12), 1138-44. Epub 2009/09/18.
 14. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., et al. 2016. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 375(4), 311-22.
 15. Merck Serono GmbH. 2017. Fachinformation Glucophage[®] (Metformin), Stand 04/2017.
 16. Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A. & Juhnke, C. 2013. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process. *Value in Health*, 16(7), A446.
 17. Novo Nordisk AS. 2017. Fachinformation Victoza[®] (Liraglutid), Stand 07/2017.
 18. Pommer, W. 2007. Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland. *Nephrologie*, 2, 313–8.
 19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Euglucon[®] (Glibenclamid), Stand 06/2016.
 20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2017. Fachinformation Amaryl[®] (Glimepirid), Stand 04/2017.
 21. Scherbaum, W. A., Goodall, G., Erny-Albrecht, K. M., Massi-Benedetti, M., Erdmann, E. & Valentine, W. J. 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. Epub 2009/05/07.
 22. 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(2), 97-104. Epub 2007/02/24.
 23. von Lengerke, T., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., Schiffhorst, G., Happich, M. & Haussler, B. 2010. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 496-504. Epub 05/25.

24. 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. Epub 05/20.
25. WIdO. 2017. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf> [Zugriff am: 18.10.2017]
26. Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T. & Klotsche, J. 2007. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. Verfügbar unter: <http://www.detect-studie.de> [Zugriff am: 11.10.2017]
27. Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., Emani, S., Fay, M., Pohl, 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(9), 2157-69. Epub 2007/08/03.

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.

Aus der Fachinformation (bzw. entsprechend der Gebrauchsinformation) ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (AstraZeneca GmbH, 2017):

„[...]“

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Für Patienten, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie oder mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend kontrolliert wird

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Jede Tablette enthält eine fixe Dosis von Dapagliflozin und Metformin (siehe Abschnitt 2). Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Xigduo erhalten, die 10 mg Dapagliflozin entspricht, zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Metformin oder der Dosis, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Wenn Xigduo in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Für Patienten, die von separaten Dapagliflozin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden

Patienten, die von separaten Tabletten mit Dapagliflozin (Tagesgesamtdosis 10 mg) und Metformin auf Xigduo umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Dapagliflozin und Metformin erhalten, die sie bereits einnehmen bzw. die Metformin-Dosis, die der therapeutisch angemessenen am nächsten kommt.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen, GFR 60-89 ml/min, wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die tägliche Maximaldosis beträgt 3000 mg Metformin und sollte vorzugsweise in 2-3 Tagesdosen aufgeteilt werden. Eine Dosisreduktion sollte jedoch in Relation zur abnehmenden Nierenfunktion in Betracht gezogen werden. Falls keine angemessene Stärke von Xigduo erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Xigduo wird bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig, und die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus.

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Da Metformin teilweise über die Nieren ausgeschieden wird und weil ältere Patienten eher eine verminderte Nierenfunktion haben, muss dieses Arzneimittel mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte ebenfalls beachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Xigduo sollte zweimal täglich mit einer Mahlzeit gegeben werden, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

4.3 Gegenanzeigen

Xigduo ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- diabetischem Präkoma;
- schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2);
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
 - Schock;
- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2);
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Xigduo vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Xigduo beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (<7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (>5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Nierenfunktion

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin, einem Bestandteil dieses Arzneimittels, ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Daher wird dieses Arzneimittel bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (Patienten mit einer GFR <60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Metformin wird über die Nieren ausgeschieden, und eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für eine Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion sollte überprüft werden:

- Vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2).
- Mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr, wenn sich die Nierenfunktion mit entsprechenden GFR-Werten einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert sowie bei älteren Patienten.
- Vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen.
- Wenn die Nierenfunktion bis unter eine GFR <60 ml/min fällt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.
- Metformin darf bei Patienten mit einer GFR <30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei älteren Patienten ist eine verminderte Nierenfunktion häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, in denen die Nierenfunktion beeinträchtigt werden kann, z. B. bei Beginn einer antihypertensiven oder diuretischen Therapie oder zu Beginn einer Behandlung mit einem NSAR.

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 Blutdrucksenkung (siehe Abschnitt 5.1), die bei Patienten mit hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.

Dieses Arzneimittel 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 bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, Patienten, die eine antihypertensive Behandlung erhalten mit einer Hypotonie in der Vorgeschichte, oder ältere Patienten.

Bei Patienten, die dieses Arzneimittel 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 diesem Arzneimittel empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Dapagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Dapagliflozin sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Dapagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen [LADA] oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird, und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Dapagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Harnwegsinfektionen

In einer gepoolten Analyse bis zu 24 Wochen wurde unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger über Harnwegsinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pyelonephritis wurde gelegentlich beobachtet und trat ähnlich häufig auf wie in der Kontrollgruppe. Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte eine zeitweilige Unterbrechung der Therapie während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Bei älteren Patienten sind 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 der 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 der 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 Xigduo 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 dieses Arzneimittels 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.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

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

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Xigduo muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die

Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Chirurgische Eingriffe

Xigduo muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Veränderung des klinischen Status von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ-2-Diabetes

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, sollte ein damit zuvor gut kontrollierter Typ-2-Diabetes-Patient, der abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen (insbesondere unklare und schlecht zu definierende Erkrankungen) entwickelt, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose hin untersucht werden. Die Bewertung sollte Serum-Elektrolyte und Ketone, Blutzucker und, falls indiziert, pH-Wert des Blutes, Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel umfassen. Sollte eine Azidose in irgendeiner Form auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und andere geeignete Korrekturmaßnahmen müssen ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Dapagliflozin und Metformin veränderte bei gesunden Personen weder die Pharmakokinetik von Dapagliflozin noch die von Metformin wesentlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Xigduo durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die für die einzelnen Wirkstoffe verfügbaren Informationen wieder.

Dapagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Dieses Arzneimittel kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko für eine Dehydratation 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 dieses Arzneimittel die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin durch 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 wirkstoffmetabolisierender 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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von 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.

Störung des 1,5-Anhydroglucitol- (1,5-AG) Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Metformin

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Kationische Substanzen, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können durch Konkurrenz um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme mit Metformin interagieren. Eine an sieben normalen, gesunden Probanden durchgeführte Studie ergab, dass Cimetidin, 400 mg zweimal täglich angewendet, die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50% und die C_{max} -Werte um 81% erhöhte. Daher sollten eine enge Überwachung der Blutzuckerkontrolle, eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung sowie eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig angewendet werden.

Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung durch den Wirkstoff Metformin in diesem Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln kann zu Kontrastmittel-induzierter Nephropathie führen, aus der sich eine Metformin-Akkumulation und ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose ergeben können. Die Behandlung mit Xigduo muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte darüber informiert, und häufigere Blutzuckermessungen sollten vorgenommen werden, vor allem zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo[®] 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

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 Metformin zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).“

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 für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR für Xigduo[®] ist folgende Anforderung in Anhang IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten:

„Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.“

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.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EPAR für Xigduo® ist kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten.

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.

3.4.4 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.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-L aufgeführt.

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung RMP (Tabelle V-22)

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Genitalinfektionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Harnwegsinfektionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Laktatazidose	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Diabetische Ketoazidose mit untypischem Krankheitsbild	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	DHPC entsprechend EMA-Kommunikationsplan; Maßnahme beendet.
Hypoglykämien	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Volumenmangel	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Klinische Folgen eines erhöhten Hämatokrits	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	
Nierenfunktionsstörung/-versagen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Knochenfrakturen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Leberschäden	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Überempfindlichkeiten	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Blasenkrebs	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Brustkrebs	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Prostatakrebs	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Off-label-Verwendung von Dapagliflozin in speziellen Populationen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Pädiatrische Patienten	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Ältere Patienten	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Schwangerschaft/Stillzeit	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Patienten mit mittelschwerer/schwerer Leberfunktionsstörung	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA III, IV)	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication; EMA: European Medicines Agency; NYHA: New York Heart Association		

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 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 weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt (EMA, 2014; EMA, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017).

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.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der Xigduo[®] Fachinformation, den relevanten europäischen

Bewertungsberichten einschließlich EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum RMP, der für die Überwachung der Behandlung mit Xigduo[®] implementiert ist.

Die aktuellste Version des EU Risk-Management-Plans (EU RMP) liegt diesem Nutzendossier in Modul 5 bei.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH. 2017. Fachinformation Xigduo[®] (Metformin+Dapagliflozin), Stand 11/2017.
2. EMA. 2014. Xigduo (Dapagliflozin/Metformin): EPAR - Public assessment report.
3. EMA. 2016. Assessment report - Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data (SGLT 2 inhibitors). Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT_2_inhibitors_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500203178.pdf [Zugriff am: 27.10.2017]