

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

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

AstraZeneca GmbH

**Modul 3 A**

*Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei  
Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis: Zusätzliche Tabellen</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93

3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	94
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	50
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
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) .....	70
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	71
Tabelle 3-11: Nebenwirkungen aus Placebo kontrollierten klinischen Studien <sup>a</sup> und nach Markteinführung.....	85
Tabelle 3-12: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung (European Medicines Agency (EMA), 2019).....	91
Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	94

**Tabellenverzeichnis: Zusätzliche Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus ....	33
Tabelle 3-B: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht.....	42
Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2009 bis 2015 und linear extrapoliert bis 2024.....	46
Tabelle 3-D: Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2018 auf Basis von Diagnose- und Verschreibungsdaten (IMS Health & Quintiles (IQVIA), 2018).....	49
Tabelle 3-E: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen .....	65
Tabelle 3-F: Jahrestherapiekosten pro Patient für die einzelnen antidiabetischen Wirkstoffe (incl. zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) .....	72

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm Therapiealgorithmus des Typ-2-Diabetes bei Patienten mit etablierten atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder chronischen Nierenerkrankungen nach aktuellen Empfehlungen der ADA und EASD .....	28
Abbildung 2: Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen und Geschlecht ...	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
ADA	American Diabetes Association
AG	Anhydroglucitol
AHA	American Heart Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ARB	Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblockern
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
CV(D)	Kardiovaskulär(e) Erkrankung)
CYP	Cytochrom-P450
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDD	Defined Daily Dose
d. h.	das heißt
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DECLARE	Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
DPP4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GIP	Glucose-dependent insulinotropic peptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IDF	International Diabetes Federation
IU	International Unit
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Krankenversicherung
LDL	Low Density Lipoprotein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
s. o.	siehe oben
SoC	Standard of Care
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TK	Techniker Krankenkasse
u. a.	unter anderem
UDP	Uridindiphosphat
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
v. a.	vor allem
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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<sup>®</sup>, Xigduo<sup>®</sup>) einen Antrag für eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eingereicht. Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse liegen in Form einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3b-Studie, der Studie DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534), vor. Die Studie DECLARE-TIMI 58 zeigt, dass Dapagliflozin die kardiovaskulären (CV) und renalen Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verbessert. Die lange Beobachtungsdauer der Studie DECLARE-TIMI 58 (>4 Jahre) ermöglicht es, nicht nur die unmittelbaren Auswirkungen des Medikaments zu erfassen, sondern auch die längerfristigen positiven Auswirkungen von Dapagliflozin auf das kardiovaskuläre Risiko sowie die langfristige Sicherheit nachzuweisen.

Die Fachinformation von Forxiga<sup>®</sup> (AstraZeneca GmbH, 2019) legt fest:

„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem

- Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung
  - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
  - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“

Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Modul 3A bezieht, umfasst die in der Zulassung von Forxiga<sup>®</sup> enthaltene Population der Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gemäß den Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58: Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer  $\geq 55$  Jahre und Frauen  $\geq 60$  Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

Die Vergleichstherapie für diese Patienten ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den relevanten Leitlinien, d. h. „Standard of Care“ (SoC)+Placebo. Diese kann nach Maßgabe des Prüfarztes gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien patientenindividuell angepasst werden.

### 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).*

Am 14. Juni 2018 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-074, (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a)) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, in dessen Rahmen dieser bezüglich der zVT, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM folgende Aussagen tätigte:

„[...]“

#### Monotherapie

- a) für Patienten, für die die Anwendung von Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist:
- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

#### Kombinationstherapie

- b) für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:
- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
  - Metformin + Empagliflozin *oder*
  - Metformin + Liraglutid<sup>1</sup> *oder*
  - Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist
- c) für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:
- Humaninsulin + Metformin *oder*

---

<sup>1</sup> Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [...]

- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>1</sup> *oder*
  - Humaninsulin + Liraglutid<sup>1</sup> *oder*
  - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
- d) für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind:
- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin<sup>1</sup> *oder* Liraglutid<sup>1</sup>)

Dies bestätigte die Aussagen aus früheren Beschlüssen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018c; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018d; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018e).

*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.*

Das vorliegende Modul 3A umfasst die in der Zulassung von Dapagliflozin enthaltene Population der Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. In den bisherigen Beratungsgesprächen mit dem G-BA wurde diese Patientengruppe nicht eigens ausgewiesen und keine spezifische zweckmäßige Vergleichstherapie für sie empfohlen. Nach Auffassung von AstraZeneca bedarf die im vorliegenden Dossier beschriebene Patientenpopulation einer gesonderten Betrachtung, sowie aufgrund des in den einschlägigen Leitlinien empfohlenen multimodalen, patientenindividuellen Therapieansatzes einer von früheren Bewertungen von Dapagliflozin unabhängigen Festlegung der zVT.

Bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko darf die Therapie nicht nur auf die Kontrolle des Diabetes mellitus ausgerichtet werden. Vielmehr müssen auch die jeweiligen kardiovaskulären Risikofaktoren und bestehende Begleiterkrankungen im Fokus der Therapie stehen. Das gilt insbesondere für Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie und Dyslipidämie sowie bereits bestehende kardiovaskuläre und renale Erkrankungen, wie z.B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit (KHK) und Niereninsuffizienz. Herzinsuffizienz und Nephropathie gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten Folge- und Begleiterkrankungen bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (Häussler et al., 2010; Savarese

& Lund, 2017). Bei der Behandlung wird demnach nach kardiovaskulärem Risiko differenziert und ein multimodaler, patientenindividueller Therapieansatz zur Behandlung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen angestrebt, der im Sinne einer ganzheitlichen Behandlung über die rein glukozentrische Therapiestrategie hinausgeht (Davies et al., 2018). Bei dieser Vorgehensweise werden neben den aktuellen Leitlinien im Bereich Diabetes gleichermaßen auch die nationalen und internationalen Leitlinien zur chronischen koronaren Herzkrankheit, zu Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Dyslipidämie sowie arterieller Hypertonie berücksichtigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015; Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015; Catapano et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017; Williams et al., 2018; Arnett et al., 2019; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Bei der indizierten multimodalen und vor allen Dingen patientenindividuellen Therapie je nach Vortherapie, Begleiterkrankung und Allgemeinzustand des Patienten, stellt die langfristige glykämische Kontrolle nur eines von mehreren Therapiezielen dar. Laut Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) sollte die Prävention kardiovaskulärer und renaler Komplikationen bei der Auswahl der geeigneten antihyperglykämischen Therapie im Vordergrund stehen (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

Auch Patienten mit T2DM mit multiplen Risikofaktoren wurden wegen ihres erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse in die Studie DECLARE-TIMI 58 eingeschlossen. Diese Patienten haben zwar noch keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung entwickelt, das erhöhte Risiko für CV-Erkrankungen älterer Patienten, die rauchen bzw. eine Dyslipidämie und/oder Hypertonie aufweisen, wurde jedoch in zahlreichen großen Studien belegt (Njolstad et al., 1996; Turner et al., 1998; Conroy et al., 2003; Catapano et al., 2016; Ettehad et al., 2016; Williams et al., 2018). Dyslipidämie und Hypertonie wurden darüber hinaus als wichtige progressionsfördernde Faktoren für Mikro- als auch für Makroangiopathie anerkannt. Diese Erkenntnisse werden in den Leitlinien zur Behandlung von Dyslipidämien ((European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society [ESC/EAS]), zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen (American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA]) sowie zur Behandlung arterieller Hypertonie (ESC/European Society of Hypertension [ESH]) dargelegt und daraus die therapeutischen Empfehlungen für diese Patientengruppe abgeleitet (Chang, 2012; Catapano et al., 2016; Williams et al., 2018; Arnett et al., 2019). Ein gleichzeitig bestehender Typ-2-Diabetes steigert die CV-Risiko-Klassifizierung weiter. Patienten mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren unterscheiden sich deshalb in Bezug auf das erhöhte CV-Risiko qualitativ nicht von Patienten mit manifester CV-Erkrankung, lediglich quantitative Unterschiede in Bezug auf das Ausmaß des Risikos einzelner Patienten werden diskutiert (sehr hohes Risiko oder hohes Risiko) (Conroy et al., 2003).

Vergleichbar mit T2DM führt eine Hypertonie zusätzlich zur Steigerung des CV-Risikos auch zu strukturellen und funktionellen Veränderungen in Endorganen, u.a. zu hypertensiver

Nephropathie (Williams et al., 2018). Für den Risikofaktor Rauchen wurde ebenfalls gezeigt, dass er die Entwicklung einer diabetischen Mikroalbuminurie fördern und eine diabetische Nephropathie verschlimmern kann (Chang, 2012). Bei Patienten mit T2DM mit den Risikofaktoren Hypertonie und/oder Rauchen liegt deshalb ein besonders hohes Nephropathie-Risiko vor, das bei der Festlegung der erforderlichen multimodalen Therapie ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Daraus folgt, dass für Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie nur aus einer, in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien, patientenindividuell abgestimmten multimodalen Therapie („Standard of Care“, SoC) bestehen kann. Dieser SoC-Ansatz muss demzufolge für diese Patienten auch die zVT darstellen. Die vom G-BA festgelegte, HbA1c-orientierte zVT nach Therapiestufen des T2DM wird den Bedürfnissen der Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko daher nur bedingt gerecht.

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen zu T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko hat der G-BA SoC+Placebo bereits als Vergleichstherapie zur Herleitung eines Zusatznutzens anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). In der Nutzenbewertung von Empagliflozin wurde vom G-BA auf Basis der EMPA-REG-OUTCOME-Studie der Zusatznutzen zusammenfassend für Empagliflozin bei Patienten mit T2DM mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und manifester kardiovaskulärer Erkrankung separat abgeleitet. Da für diese Patientenpopulation gemäß Leitlinien ein patientenindividuell abgestimmter, multimodaler Therapieansatz gilt, wurden im Dossier des pU die vom G-BA benannten Vergleichstherapien als nicht zweckmäßig angesehen und der Vergleich gegenüber SoC+Placebo auf Basis der Gesamtstudie EMPA-REG OUTCOME vorgenommen (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016). Der G-BA hat entsprechend die Evidenz der kardiovaskulären Outcome-Studie EMPA-REG OUTCOME auf Basis der Gesamtstudie bewertet, und den Zusatznutzen auf die einzelnen Teilpopulationen übertragen.

In der Nutzenbewertung von Semaglutid wurde die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der SUSTAIN-Studie separat für erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und unzureichender glykämischer Kontrolle vorgenommen (Novo Nordisk Pharma GmbH, 2018). Die Vergleichstherapie war auch in diesem Fall eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch seiner makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß der entsprechenden Versorgungsleitlinien (SoC+Placebo).

Auch in der IQWiG-Bewertung der Langzeitstudie LEADER zu Liraglutid wurden neben Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung auch Patienten mit Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Auch für diese Patienten wurde Liraglutid mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell abgestimmten, multimodalen Hintergrundtherapie (SoC), verglichen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017).

In der dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin zugrunde liegende Studie DECLARE-TIMI 58 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Aus diesem Grund umfasst die Gesamtpopulation Patienten, die nicht in die verschiedenen Patientenkategorien entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien eingeteilt werden können. AstraZeneca folgt bei der Festlegung der Vergleichstherapie bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA für T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Überdies kann auch für Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die im Rahmen der DECLARE Studie ebenfalls eingeschlossen wurden, aufgrund des zuvor beschriebenen, erhöhten Risikos für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse keine andere zVT gelten.

### Zusammenfassung

- Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko unterscheiden sich von Typ-2-Diabetikern ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben oder eine mikro- oder makrovaskuläre Komplikation wie z.B. eine Herzinsuffizienz oder Nephropathie zu erleiden. Aus diesem Grunde werden in der Versorgung Typ-2-Diabetiker mit bzw. ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unterschiedlich behandelt.
- Patienten mit T2DM und multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren unterscheiden sich in Bezug auf das erhöhte Risiko für mikro- und makroangiopathische Folgekomplikationen qualitativ nicht von Patienten mit manifester CV-Erkrankung, lediglich quantitative Unterschiede in Bezug auf das Ausmaß des Risikos einzelner Patienten werden diskutiert (sehr hohes Risiko oder hohes Risiko). Die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko geht über den glukozentrischen Therapieansatz hinaus und basiert auf einer patientenindividuellen antidiabetischen, auf die kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abgestimmten multimodalen Therapie (SoC). Die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko orientiert sich in Deutschland nicht mehr ausschließlich an der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie des Typ-2-Diabetes“, sondern auch an weiteren relevanten Leitlinien. Dazu gehören beispielsweise die NVL KHK und Nierenerkrankung oder die S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK, die ESC-Leitlinien für Hypertonie und Dyslipidämie sowie weitere internationale Leitlinien zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei T2DM-Patienten wie beispielsweise die Empfehlungen der ADA/EASD und der ACC/AHA.

Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko müssen bezüglich ihrer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen patientenindividuell optimiert versorgt werden, um diabetesbedingte Folgekomplikationen wie beispielsweise Herzerkrankungen oder Nephropathien zu verhindern.

- Die Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits bestehender Begleiterkrankungen, gemäß

den entsprechenden Leitlinien, d. h. SoC+Placebo. Bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko werden bereits die unter Berücksichtigung des individuellen Gesamtzustandes zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten genutzt, sodass vor diesem Hintergrund einer optimierten Behandlung nur Placebo+SoC als zVT in Frage kommt. Dies deckt sich auch mit anderen Entscheidungen des G-BA zu den Indikationsgebieten bei T2DM sowie außerhalb des T2DM.

### 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 sowie die Niederschriften zu Beratungsgesprächen mit dem G-BA. Beschlüsse oder Tragende Gründe zu Arzneimittel-Nutzenbewertungen wurden der Homepage des G-BA entnommen.

Fachinformationen wurden über Fachinformation.de aufgerufen ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)).

Weitere Literatur stammt aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie den 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. American Diabetes Association (ADA) 2019. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S103-23.
2. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., et al. 2019. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*, CIR00000000000000678.
3. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.
4. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Empagliflozin (Jardiance®), Modul 3D - Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1372/2016-02-26\\_Modul3D\\_Empagliflozin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1372/2016-02-26_Modul3D_Empagliflozin.pdf) [Zugriff am: 20.05.2019]

5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. . Langfassung. 1. Auflage. Version 6. September 2010. Zuletzt geändert: September 2015. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf> [Zugriff am: 05.04.2019]
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2017. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz., Langfassung 2. Auflage, 2017 Version 3, AWMF-Register-Nr.: nvl-006. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2aufl-vers3-lang.pdf> [Zugriff am: 05.04.2019]
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. . Langfassung 5. Auflage, 2019 Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-004. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf> [Zugriff am: 21.05.2019]
8. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37(39), 2999-3058.
9. Chang, S. A. 2012. Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*, 36(6), 399-403.
10. Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., et al. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24(11), 987-1003.
11. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., et al. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, Published online.
12. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-0031\\_S3\\_PAVK\\_periphere\\_arterielle\\_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-0031_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
13. Etehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., et al. 2016. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387(10022), 957-67.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. 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 - Empagliflozin. 01. September 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-074, MEDI0382 zur Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018b. 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 - Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). 21.06.2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/338/> [Zugriff am: 30.04.2019]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018c. 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 - Ertugliflozin/Sitagliptin. 01.11.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5387/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Ertugliflozin-Sitagliptin\\_D-361\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5387/2018-11-01_AM-RL-XII_Ertugliflozin-Sitagliptin_D-361_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018d. 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 - Insulin glargin/Lixisenatid. 16.08.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5185/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin-glargin-Lixisenatid\\_D-346\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5185/2018-08-16_AM-RL-XII_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018e. 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 (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)). 01.02.2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4789/2018-02-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_D-306\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4789/2018-02-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_Metformin_D-306_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. 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 – Semaglutid. 02.05.2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-404.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404.pdf) [Zugriff am: 06.05.2019]
21. 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.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 530: Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid – Rapid Report. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A17-09\\_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid-Rapid-Report-V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid-Rapid-Report-V1-0.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
23. Njolstad, I., Arnesen, E. & Lund-Larsen, P. G. 1996. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*, 93(3), 450-6.
24. Novo Nordisk Pharma GmbH. 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Semaglutide (Ozempic®), Modul 3E - Zur Behandlung von erwachsenen Patienten

- mit Typ2 Diabetes mellitu und hohem kardiovaskulärem Risiko. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/412/> [Zugriff am: 20.05.2019]
25. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11.
  26. Turner, R. C., Millns, H., Neil, H. A., Stratton, I. M., Manley, S. E., Matthews, D. R., et al. 1998. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 316(7134), 823-8.
  27. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., et al. 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021-104.

## 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.*

Typ-2-Diabetes mellitus 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; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Matthaei et al., 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die charakteristische gestörte Glukosetoleranz mit Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit Hyperinsulinämie, zentraler Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, eine Symptomkombination, die auch als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer & Häring, 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht bei T2DM ein besonderes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (Kellerer & Häring, 2011), die sich auf Mortalität und Morbidität auswirken. Aus diesem Krankheitsprofil ergibt sich grundsätzlich die Notwendigkeit einer patientenindividuellen antidiabetischen und auf die kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abgestimmten multimodalen Therapie, bei der die Vermeidung kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen im Vordergrund steht (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019).

#### **Verlauf und Folgeschäden**

Der T2DM 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). Zum Zeitpunkt der Diagnose haben sich deshalb oft bereits Folgeschäden an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven und als Konsequenz auch an verschiedenen Organen, insbesondere an Herz und Niere (Nephropathie), eingestellt (Icks et al., 2005; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Heidemann et al., 2013; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

#### **Mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen**

Etwa 80% der Patienten mit T2DM entwickeln im Laufe der Erkrankung mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, welche hauptursächlich für eine erhöhte Morbidität und Mortalität sind (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Durch den dauerhaft erhöhten

Blutzuckerspiegel kommt es zu arteriosklerotischen Ablagerungen und in der Folge zu einer erhöhten Anfälligkeit für makrovaskuläre (kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen) sowie mikrovaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise Nephropathien, Retinopathien oder Neuropathien.

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen chronische Herzinsuffizienz (mikro- oder makroangiopathisch verursacht) sowie makrovaskuläre Folgeerkrankungen wie KHK, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall und mikrovaskuläre Folgeerkrankungen und -komplikationen wie diabetische Nephropathie bis hin zum Nierenversagen, Neuropathie oder Retinopathie mit drohender Erblindung (Häussler et al., 2010; Savarese & Lund, 2017). Das Risiko für diese Begleit- und Folgeerkrankungen ist bei Menschen mit T2DM im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um ein Vielfaches erhöht. So wurden bei Typ-2-Diabetikern für kardiovaskuläre Erkrankungen Prävalenzen bis zu 43% berichtet. Gleichzeitig steigt mit zunehmender Erkrankungsdauer auch die Prävalenz dieser Folgekomplikationen (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007).

### *Herzinsuffizienz*

Epidemiologische und klinische Daten der letzten Jahre haben zunehmend zu der Erkenntnis geführt, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz – neben dem akuten Myokardinfarkt und Arteriosklerose-assoziierten Ereignissen – ein entscheidender Faktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus ist (Müller-Wieland et al., 2019). Herzinsuffizienz ist eine der am frühesten und am häufigsten auftretenden schwerwiegenden Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetikern. In klinischen Studien weisen bis zu 30-40% der T2DM-Patienten eine Herzinsuffizienz auf (Seferovic et al., 2018). Umgekehrt hat etwa ein Drittel aller Patienten mit Herzinsuffizienz einen T2DM (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017; Seferovic et al., 2018). Dies demonstriert einen klaren Zusammenhang zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz. Zudem weisen T2DM-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Nichtdiabetikern auf, ein Ereignis welches maßgeblich die Prognose von T2DM-Patienten beeinträchtigt (Domanski et al., 2003; Cavender et al., 2015; Savarese & Lund, 2017). T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz haben darüber hinaus ein 2,45-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (Cavender et al., 2015). Verglichen mit herzinsuffizienten Nichtdiabetikern haben Patienten mit T2DM und diagnostizierter Herzinsuffizienz eine deutlich schlechtere Prognose und etwa die Hälfte der Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz verstirbt innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose (Lehrke & Marx, 2017). Unter den klinisch bedeutsamsten Endpunkten bzgl. der Prognose von Patienten mit T2DM und Herzinsuffizienz sind somit Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, und die mikro- und makroangiopathisch-bedingte Morbidität zu nennen (Müller-Wieland et al., 2019).

### *Nephropathie*

Neben der Vermeidung und Behandlung makrovaskulärer Folgeerkrankungen ist auch die Reduktion mikrovaskulärer Folgeerkrankungen ein wichtiges Ziel der T2DM-Therapie. Zu den mikrovaskulären Hauptkomplikationen zählen insbesondere die Nephropathie (bei 20 – 40% aller Patienten), die Retinopathie (bei ca. 25 – 35% aller Patienten) und die diabetische

Neuropathie (bei 13 – 46% aller Patienten) (Berufsverband der Augenärzte Deutschland e.V. (BVA), 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015; Hill et al., 2016). Eine besondere Bedeutung kommt dem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen bei Patienten mit T2DM zu. Das gleichzeitige Vorliegen eines T2DM und einer Nephropathie ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für frühzeitigen kardiovaskulär bedingten Tod und/oder einer verringerten Lebensqualität assoziiert (Hill et al., 2016). Insbesondere Albuminurie und Nierenfunktionsverlust wurden als unabhängige Risikomarker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität identifiziert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015).

Etwa ein Drittel aller Diabetiker entwickelt aufgrund einer Schädigung der kleinen Blutgefäße im Laufe der Erkrankung eine Nephropathie (Hill et al., 2016). Je nach Stadium werden klinische Merkmale wie die Senkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), Albuminurie (vermehrte Eiweiß-Ausscheidung im Urin), Verdopplung des Serum-Kreatinins sowie Einschränkungen weiterer wichtiger Funktionen der Nieren im Knochenstoffwechsel, beispielsweise bei der Bildung roter Blutkörperchen beobachtet. Die beiden größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens sind T2DM und Bluthochdruck (Doshi & Friedman, 2017; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2018). Diabetische Nierenerkrankungen können progressiv bis zur Dialysepflicht oder Nierentransplantation fortschreiten (ESRD, end-stage renal disease [terminale Nierenerkrankung]). Mit rund einem Drittel ist die diabetische Nephropathie die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Frei & Schober-Halstenberg, 2006). Die Zehnjahresüberlebensrate von T2DM-Patienten mit Nephropathie und Proteinurie wird in der Literatur mit 25 bis 50% angegeben, wobei auch nicht-renale Todesursachen wie koronare Herzkrankheit oder Schlaganfälle zur frühzeitigen Mortalität beitragen können (Frei & Schober-Halstenberg, 2006).

Insgesamt ist bei Diabetikern das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für alle Begleit- und Folgeerkrankungen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Häussler et al., 2010; Kellerer & Häring, 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nichtdiabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel & Schultz, 2004). Bei T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz sind zudem nicht nur das Mortalitätsrisiko sowie das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko erhöht, sondern gleichzeitig ist auch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz deutlich höher und die Lebensqualität vermindert (Domanski et al., 2003; Cavender et al., 2015; Rawshani et al., 2018; Seferovic et al., 2018). Um die Prognose zu verbessern, sollten alle Diabetiker hinsichtlich der bekannten Begleit- und Folgeerkrankungen entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlungen konsequent und individuell behandelt werden.

### **Ökonomische Bedeutung**

Ökonomisch betrachtet ergeben sich durch die Kosten der Versorgung des T2DM, sowie auch aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit zusätzliche Belastungen für das Gesundheitssystem. 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 selbst entstehen (Häussler et al., 2010). Die Höhe der mit den Diabetes-Folgeerkrankungen assoziierten Kosten variiert je nach Alter, Geschlecht und Art. Die höchsten Kosten entfallen hierbei auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen, wie ischämische Herzerkrankungen oder Herzinsuffizienz und damit verbundene Hospitalisierungen, sowie auf renale Folgeerkrankungen wie Nephropathien, terminale Nierenerkrankung und eine sich daraus möglicherweise entwickelnde dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). Insgesamt stiegen die durchschnittlichen Kosten für Folgeerkrankungen von 2013 bis 2015 um etwa 5,6% pro Patient (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). 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 Einnahmen der gesetzlichen Krankenkassen, eine große Rolle (Drösler et al., 2011). Auch durch die Therapie verursachte Nebenwirkungen, insbesondere schwere Hypoglykämien, spielen für die Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ebenfalls eine nicht unbedeutende Rolle (Holstein et al., 2002).

### **Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko**

Bei der Behandlung der T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko stehen laut aktueller internationaler Leitlinien der ADA und der EASD die Therapie und Vermeidung der kardiovaskulären Folgekomplikationen im Vordergrund (Davies et al., 2018). Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist die Vermeidung der diabetischen Nephropathie und einer sich daraus möglicherweise entwickelnden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Nach wie vor bleibt die langfristige Kontrolle des Blutzuckers unter Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien, relevant, jedoch unter Beachtung des patientenindividuellen Risikos für diabetische Folgekomplikationen und der sich daraus ergebenden Therapieziele. Insgesamt resultiert daraus eine über den rein glukozentrischen Therapieansatz hinausgehende multimodale und vor allen Dingen patientenindividuelle Therapiestrategie entsprechend einschlägiger Leitlinien.

Neben den Therapieleitlinien zur Behandlung des T2DM sind für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko deshalb auch die Behandlungsleitlinien für die Begleit- und Folgeerkrankungen relevant. Die kardiovaskulären Erkrankungen dieser Patienten müssen entsprechend dem individuellen Bedarf und unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Wechselwirkungen behandelt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Zusätzlich zur Kontrolle der entgleisten Stoffwechselsituation sind nach aktuellem Erkenntnisstand primär die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der bereits eingetretenen Folgeschäden, sowie die Prävention mikro- und makroangiopathischer Ereignisse, ein vorrangiges Therapieziel.

Im Zusammenhang mit der Prävention und Behandlung mikro- und makroangiopathischer Folgeerkrankungen stehen deshalb bei Typ-2-Diabetikern zusätzlich die Erfassung und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Fokus, insbesondere auch eine Reduktion von Übergewicht und eine normnahe Einstellung des Blutdrucks. Dies ist umso relevanter, da ein dauerhaft erhöhter Blutdruck neben dem T2DM ein Hauptrisikofaktor für eine chronische Nierenerkrankung ist und beide Risikofaktoren die Nierenschädigung synergistisch verstärken können. Dennoch gelingt es auch in einem hoch entwickelten Gesundheitssystem wie Deutschland vielen Patienten trotz Diäten und pharmakotherapeutischer Unterstützung nicht, ihre entsprechenden Therapieziele zu erreichen. Das Verfehlen der Ziele liegt zumindest zum Teil auch an den gewichtstreibenden Effekten insulinotroper oraler Antidiabetika und therapeutischer Insulingaben, die diese Patienten zur Blutzuckerkontrolle benötigen. Es besteht damit ein erheblicher Bedarf an neuen Antidiabetika, die nicht nur die Glukosespiegel kontrollieren, sondern zusätzlich auch die Patienten bei der Erreichung ihrer Therapieziele in Bezug auf Körpergewicht, Blutdruck und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren unterstützen (Berthold et al., 2007).

Eine Früherkennung möglicher kardiovaskulärer Risikofaktoren und bestehender Ko-Morbiditäten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist auch deshalb so wichtig, da die antidiabetische Therapie ggf. angepasst und auf die Therapie der Risikofaktoren und/oder Begleiterkrankungen abgestimmt werden muss. Beispielsweise sind beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz als eine der frühesten und am häufigsten auftretenden schwerwiegenden Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetikern Glitazone kontraindiziert und das Antidiabetikum Metformin muss bei kardialer Dekompensation abgesetzt werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2019). ACE-Hemmer, die bei Herzinsuffizienz regelmäßig indiziert sind, können die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen, Gliniden und Insulin verstärken und das Hypoglykämierisiko erhöhen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2017). Positive Daten bezüglich kardiovaskulärer Risikoreduktion gibt es bisher für die Substanzklassen der SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten und für Metformin, wobei für letzteres nur Ergebnisse aus älteren Studien mit vergleichsweise geringer Aussagesicherheit vorliegen. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnten die Risikoreduktion kardialer und renaler Effekte nun auch für ein breiteres Patientenkollektiv von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gezeigt werden.

Für den Blutzuckerspiegel gibt die derzeit in Überprüfung befindliche NVL zur Therapieplanung bei T2DM 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. In den neuen Empfehlungen der ADA und EASD stehen die kardiovaskulären und renalen Therapieziele im Vordergrund bei der Wirkstoffauswahl. Gleichzeitig sollten bezüglich der Blutzuckerkontrolle individuelle Therapieziele verfolgt werden, bei denen der patientenindividuellen Disposition und dem Risiko für diabetische Folgekomplikationen Rechnung getragen wird (Davies et al., 2018). Die Vermeidung insbesondere schwerer

Hypoglykämien stellt neben der Senkung des HbA1c ein weiteres wichtiges Therapieziel dar, da diese Stoffwechsellentgleisungen unter Umständen lebensbedrohliche akute Komplikationen darstellen können. Der Einfluss von schweren Hypoglykämien als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in mehreren großen Studien gezeigt (Abraira et al., 1995; Gerstein et al., 2008; Patel et al., 2008). Insbesondere bei Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme die beiden häufigsten Nebenwirkungen (Mueller et al., 2018).

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)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> bevorzugt andere Substanzklassen als Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin einzusetzen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) et al., 2014). Dies wird auch in der aktuellen ADA-Empfehlung bestätigt, wonach bei Übergewicht und Adipositas unter anderem Metformin und SGLT-2-Inhibitoren mit Gewichtsreduktion assoziiert werden (American Diabetes Association (ADA), 2018b).

### ***Aktuelle Therapieempfehlungen***

Die aktuellen Therapieempfehlungen von ADA und EASD betonen die Wichtigkeit eines patientenindividuellen Therapieansatzes, bei dem sowohl der Früherkennung als auch der Behandlung von kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren und Folgekomplikationen bei Typ-2-Diabetikern Rechnung zu tragen ist (Abbildung 1, (Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019)). Die Behandlung soll nicht mehr nur in Abhängigkeit von der Glukosestoffwechseleinstellung, beurteilt anhand des HbA1c-Werts, erfolgen. Vielmehr sollen insbesondere die Herz-Kreislaufsituation, aber auch andere individuelle Risikofaktoren und bestehende Begleiterkrankungen des Patienten im Vordergrund der Therapieentscheidung stehen.

Der patientenindividuelle Ansatz bezieht sich zum einen auf die verstärkte Umsetzung von Lebensstilmaßnahmen mit Fokus auf Gewichts- und Adipositasmanagement, zum anderen auch auf die pharmakologische Therapie. Die Therapieauswahl orientiert sich an der vorliegenden Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien und wird zudem nach bestehenden Risikofaktoren und Komorbiditäten stratifiziert. Eine wichtige Veränderung betrifft die Selektion der Glukose-senkenden Therapie in der Zweitlinie – also nach Behandlung mit Metformin. Nach den aktuellsten Empfehlungen der ADA und der EASD ist für die Wahl des zweiten OAD nach Metformin das Risiko bzw. das Vorhandensein einer kardiovaskulären oder renalen Folgeerkrankung entscheidend (American Diabetes Association (ADA), 2018a; Davies et al., 2018). Demnach werden bereits im zweiten Schritt bei Patienten mit T2DM mit bestehender arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, Herzinsuffizienz (Heart Failure) oder chronischer Nierenerkrankung (CKD) SGLT-2-Inhibitoren empfohlen (Davies et al., 2018). Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder CKD, die bereits eine duale Therapie (Metformin plus OAD) erhalten, sollten unabhängig vom aktuellen HbA1c-Wert auf Metformin plus SGLT-2-Inhibitor umgestellt werden, also auch dann, wenn der Patient seinen individuellen Zielwert erreicht hat. Diese wichtigen Änderungen beruhen auf neuen Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien, darunter auch der Studie DECLARE-TIMI 58, in

denen gezeigt werden konnte, dass eine SGLT-2-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung Folgekomplikationen wie beispielsweise Herzinsuffizienz oder das Fortschreiten einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen verhindern kann.

In der aktualisierten Version der **Leitlinien der American Diabetes Association** (American Diabetes Association (ADA), 2019) wird auch bereits bei Patienten ohne arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung oder CKD eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1R-Agonisten empfohlen. Auch diese Empfehlung beruht auf Erkenntnissen aus kardiovaskulären Endpunktstudien, insbesondere aus der Studie DECLARE-TIMI 58. Damit übereinstimmend empfiehlt die **Leitlinie der ACC/AHA zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen**, bei T2DM-Patienten mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, aber ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1R-Agonisten zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle und zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Betracht zu ziehen (Arnett et al., 2019). Auch die **American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) und das American College of Endocrinology (ACE)** haben ihren sogenannten „**Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm**“ aktualisiert und die Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58 eingeschlossen (Garber et al., 2019). Auch hier werden die Rolle der SGLT-2 Inhibitoren zur Reduktion von CV-Ereignissen (inkl. Herzinsuffizienz) sowie die renale Therapiekomponente in den Fokus gestellt. So werden insbesondere GLP1-Rezeptor-Agonisten und SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankungen und Nierenerkrankungen empfohlen.

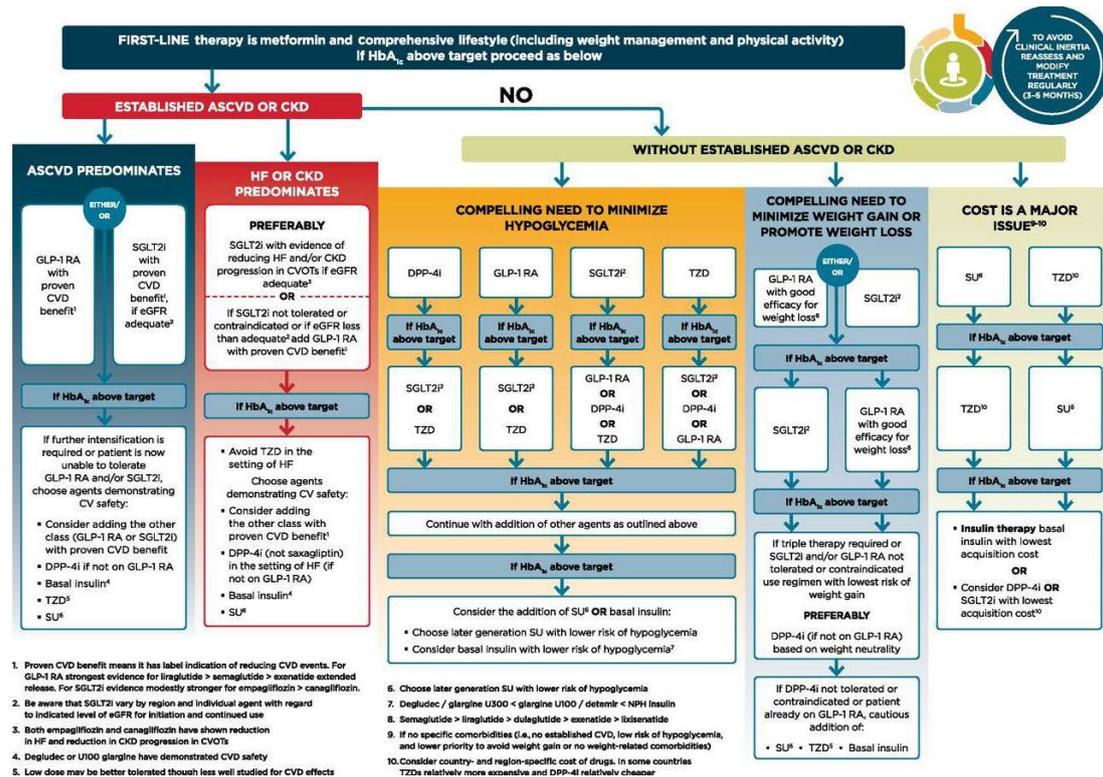


Abbildung 1: Flussdiagramm Therapiesalgorithmus des Typ-2-Diabetes bei Patienten mit etablierten atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder chronischen Nierenerkrankungen nach aktuellen Empfehlungen der ADA und EASD  
 Quelle: (American Diabetes Association (ADA), 2018a)

### Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Forxiga® (AstraZeneca GmbH, 2019):

„Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem

- Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung
  - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
  - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auf Basis der Studienpopulation der DECLARE-TIMI 58-Studie,

definiert als Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer  $\geq 55$  Jahre und Frauen  $\geq 60$  Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

### 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

Typ-2-Diabetes mellitus ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Patienten mit T2DM weisen ein mit der Grunderkrankung assoziiertes erhöhtes Risiko für die Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen auf. Zu den relevantesten und am häufigsten beobachteten diabetischen Folgekomplikationen zählen Herzinsuffizienz, Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Bei Patienten mit T2DM mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko steht neben den kurzfristigen Diabetes-spezifischen Therapiezielen die langfristige Vermeidung kardialer und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität und sonstiger mikro- und makroangiopathischer Folgeerkrankungen, wie beispielsweise die Niereninsuffizienz, im Fokus der Therapie.

Die Ziele, die im Rahmen nationaler Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden, orientieren sich im Wesentlichen an den Therapiezielen der aktuellen evidenzbasierten deutschen Leitlinie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Diese umfassen neben der Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität die Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit), die Verhinderung mikrovaskulärer Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, diabetisches Fußsyndrom), die Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (z.B. schwere Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen. Diese Ziele wurden auch nach einer Aktualisierung der DMP im Jahr 2016 beibehalten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016).

Die über einen reinen glukozentrischen Therapieansatz hinausgehende Vermeidung diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen wird insbesondere durch die jüngsten Therapieempfehlungen der ADA und EASD in den Vordergrund der Therapieziele des T2DM gerückt. Diese Empfehlungen spiegeln die aus kardiovaskulären Endpunktstudien

zu Antidiabetika gewonnene Evidenz wider. Grundsätzlich sollte die Therapie entsprechend den individuellen Bedürfnissen und dem Risikoprofil des Patienten ausgewählt werden, wobei generell die Vermeidung diabetesbedingter Folgekomplikationen, insbesondere die Vermeidung kardialer und renaler Folgekomplikationen, als primäres Therapieziel in den Fokus rückt (Davies et al., 2018). Neben der Prävention kardiovaskulärer oder anderer mikro-/makroangiopathischer Ereignisse steht gleichermaßen die Therapie bereits eingetretener diabetesbedingter Komplikationen, die Vermeidung von Folgekomplikationen sowie die Behandlung von CV-Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck und pathologisch verändertem Blutfettprofil im Vordergrund.

Die Vermeidung von Hypoglykämien spielt bei der Therapieentscheidung weiterhin eine wichtige Rolle. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen eine unter Umständen lebensbedrohliche akute Komplikation des T2DM dar und zählen zu den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, wie in mehreren großen Studien gezeigt wurde (Abaira et al., 1995; Gerstein et al., 2008; Patel et al., 2008). Das Risiko von Hypoglykämien hängt auch von der Art der antihyperglykämischen Behandlung ab. Insbesondere Sulfonylharnstoffe und Insuline sind mit einem erheblichen intrinsischen Hypoglykämierisiko behaftet (Mueller et al., 2018). Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben SGLT-2-Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

### **Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Diabetes mellitus**

Zusätzlich zum Diabetes mellitus können die Patienten eine Vielzahl bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren aufweisen, die prognostisch für das Auftreten späterer Folgekomplikationen sind: Neben höherem Lebensalter, falscher Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen sind hier vor allem abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie zu nennen (Kellerer & Häring, 2011; Catapano et al., 2016).

Die Bedeutung der Kontrolle von Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei T2DM-Patienten wurde in einer aktuellen, groß angelegten Kohortenstudie nachgewiesen. Es zeigte sich, dass bei entsprechender Kontrolle von fünf wichtigen Risikofaktoren (HbA1c, LDL-Cholesterin, Albuminurie, Rauchen, Blutdruck) die beobachteten Patienten ein im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung nur unwesentlich erhöhtes Mortalitäts-, Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko aufzeigten (Rawshani et al., 2018).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dapagliflozin**

Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin das Risiko für kardiovaskuläre und renale Folgekomplikationen verringert und einen positiven Effekt auf das Gewicht und den Blutdruck hat. Ein begleitender Hypertonus ist bei >80% der T2DM-Patienten in Deutschland zu erwarten (Bramlage et al., 2010). Trotz vielfältiger therapeutischer Optionen erreichen auch in Deutschland etwa drei Viertel (~75%) der Diabetiker nicht den empfohlenen Zielbereich (Ott et al., 2009). Dabei zählt Bluthochdruck neben T2DM zu den Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre und renale Folgekomplikationen

(International Diabetes Federation (IDF), 2015; Hill et al., 2016; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2018). Aufgrund seines Wirkmechanismus (moderate Blutdrucksenkung) kann Dapagliflozin eine arterielle Hypertonie positiv beeinflussen (AstraZeneca GmbH, 2019).

Auch das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit T2DM wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Einige Wirkstoffklassen wie etwa Sulfonylharnstoffe, Glitazone und Insulin sind in dieser Hinsicht für die Therapie ungünstig, da sie eine Gewichtszunahme fördern (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin hingegen wirken gewichtsstabilisierend oder sogar gewichtssenkend und erfüllen somit einen wichtigen therapeutischen Bedarf zur Verminderung des kardiovaskulären Risikos (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin bewirkt gezielt die Ausscheidung überschüssiger Glukose über die Niere. Gleichzeitig belegen eine Vielzahl randomisierter klinischer Studien unter Dapagliflozin die Reduktion des Körpergewichts und des Blutdrucks als wichtige prognostische Faktoren für die Entwicklung späterer kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen. Den gewichts- und blutdrucksenkenden Effekt von Dapagliflozin bestätigt die DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Modul 4). Diese Zusatzeffekte von Dapagliflozin leisten zur Erreichung der spezifischen Therapieziele bei Übergewicht und Hypertonus und insgesamt zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren einen wertvollen Beitrag.

Gleichzeitig wurde mit Dapagliflozin im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 eine Reduktion diabetesbedingter mikro- und makroangiopathischer Folgekomplikationen, insbesondere die Reduktion des Risikos für eine Herzinsuffizienz und Nephropathie, in einer breiten Population von Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gezeigt. Dapagliflozin reduzierte im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+SoC) das relative Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 27% und das relative Risiko für eine schwere Herzinsuffizienz um 20% (siehe auch Modul 4).

Hinsichtlich der renalen Effekte zeigten sich in der Studie DECLARE-TIMI 58 u.a. anhand der kombinierten renalen Endpunkte (mit und ohne CV-Tod) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dapagliflozin. Das Ergebnis des kombinierten renalen Endpunkts ohne CV-Tod entspricht einer 47-prozentigen relativen Risikoreduktion für das neue Auftreten oder die Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie unter Dapagliflozin+SoC gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (siehe auch Modul 4).

Die Population der T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist durch ein erhöhtes diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen gekennzeichnet. Mit den vorhandenen Therapieoptionen gelingt es häufig nicht, diese Patienten langfristig mit Blick auf die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen adäquat zu therapieren. Dementsprechend empfehlen ADA/EASD den Einsatz von antidiabetischen Therapien mit nachgewiesener Risikoreduktion, insbesondere für kardiale und

renale Erkrankungen, welche zu den häufigsten Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM gehören. Dapagliflozin kann eine relevante Verbesserung der Prognose der Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bewirken. Unter Dapagliflozin können zudem viele der frühzeitig auftretenden T2DM-Begleiterkrankungen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen, wie z.B. Hypertonus, erhöhte Blutfettwerte sowie Albuminurie, positiv beeinflusst werden (Raz et al., 2018).

Dapagliflozin besitzt kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien oder Hospitalisierungen aufgrund von Hypoglykämien unter Dapagliflozin gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie gezeigt. Das bekannte günstige Nebenwirkungsprofil von Dapagliflozin wurde bestätigt (Wiviott et al., 2019). Durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein signifikanter Behandlungsvorteil für die Therapie mit Dapagliflozin+SoC.

### **Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

Für Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko besteht weiterhin ein großer Bedarf an Therapieoptionen, die das Risiko für mikro- und makroangiopathische Folgekomplikationen senken und eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen. Während für verschiedene neuere Antidiabetika bisher nur die Nichtunterlegenheit in kardiovaskulären Sicherheitsstudien gezeigt wurde, konnten mit dem SGLT-2 Inhibitor Empagliflozin erstmals positive Effekte in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte demonstriert werden. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnten die Risikoreduktion kardialer und renaler Effekte nun auch für ein breiteres Patientenkollektiv von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gezeigt werden.

Die nun vorliegende Evidenz aus der Studie DECLARE-TIMI 58 liefert im Hinblick auf die eingeschlossene Studienpopulation, Studiengröße und Dauer wichtige neue Erkenntnisse für die Versorgung von Patienten mit T2DM, die über die bisherige verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga hinausgehen. Neben Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung wurden im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 auch Patienten mit zwei kardiovaskulären Risikofaktoren (fortgeschrittenes Alter plus Dyslipidämie, Hypertonie und/oder Rauchen) untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigen dabei eine deutliche Reduktion in Bezug auf kardiale und renale Folgekomplikationen unter Dapagliflozin im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+SoC). Die DECLARE-TIMI 58-Studie ist die bisher größte kardiovaskuläre Outcome-Studie für SGLT-2-Inhibitoren mit über 17.000 Patienten aus 33 Ländern, die über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren behandelt wurden. Die jüngsten Erkenntnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 haben bereits Eingang in maßgebende Therapieleitlinien gefunden, in denen die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen bei Patienten mit T2DM als primäres Therapieziel verankert ist.

### 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. Die Prävalenz wird je nach Publikation zwischen 5,2% und 15,3% angegeben (Thefeld, 1999; Burger & Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Wittchen et al., 2007; Lange & Ziese, 2011; International Diabetes Federation (IDF), 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 herangezogen. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-A. Diese Darstellung stützt sich auf eine Publikation des Robert Koch Instituts (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-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>a</sup>	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu T2DM
Bundes-Gesundheitssurvey 1998 RKI (Thefeld, 1999)	7.124 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 5,2% Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>a</sup>	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu T2DM
Telefonischer Gesundheits-survey 2003 (Burger & Tiemann, 2005)	8.318 Teilnehmer, deutschsprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht	Prävalenz: 5,8% Inzidenz: k. A.	nur als prozentualer Anteil an der Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus
Telefonischer Gesundheits-survey 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 Auswahlsatz von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 5,9-7,9% (1998-2004) Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>a</sup>	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu T2DM
DETECT Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	bundesweite Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte)  Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte  Randomisierte Teilstichprobe (n=7.519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus 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 55-74 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 Personen-jahre
GEDA 2009 (Lange & Ziese, 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. Inzidenz <sup>a</sup>	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu T2DM
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 (Robert Koch Institut (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
DiabCore (Schipf et al., 2012)	11.688 Teilnehmer, 45-74 Jahre alt	1997-2006 Metaanalyse 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.
IMS (Willert et al., 2012)	5.438.005 Diabetiker (geschätzt)	2008 longitudinale anonymisierte GKV-Rezeptdaten der Firma IMS HEALTH (IMS)	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, 18-79 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 <sup>a</sup>	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu T2DM
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 Tage 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)
GEDA 2014/2015-EHIS (Heidemann et al., 2017)	24.016 repräsentative, bundesweite Stichprobe von erwachsenen Personen (Saß et al., 2017)	online und schriftliche Befragung, keine Unterscheidung nach Diabetestypen	12-Monats-Prävalenz im Zeitraum 2014/15 nach Alter, Geschlecht und Bundesland	Prävalenz: 7,7% (95% KI: 7,3 – 8,2) Inzidenz: k.A.	keine gesonderte Darstellung zu T2D

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>a</sup>	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu T2DM
Versorgungsatlas .de (Goffrier et al., 2017)	auf Basis der gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten 2009-2015	Routine-Daten der deutschen gesetzlichen Krankenkassen nach ICD-kodierter Diagnose	standardisierte administrative Prävalenz und Inzidenz des T2DM nach Alter, Geschlecht und Region		Prävalenz: 9,8% (2015)  Inzidenz (>40 Jahre): 1,47%
<p>a: Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter  AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; DIMDI: Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information; EHIS: European Health Interview Survey; GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; k. A.: keine Angaben; KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg; KI: Konfidenzintervall; KV: Kassenärztliche Vereinigung; RKI: Robert Koch-Institut</p>					

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

Die in der Tabelle 3-A aufgeführten Studien können weitgehend als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Einige Studien weisen jedoch gewisse Limitationen auf. Die Studie KORA wurde nur in Augsburg durchgeführt und liefert damit hauptsächlich regional repräsentative Daten. Die Studie mit dem Datensatz der Techniker Krankenkasse sowie Krankenkassen-Daten der 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 des 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 (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 stammen 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.

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 5,9-7,9% 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 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 Follow-up geplant. Die Patienten wurden standardisiert anhand von Fragebögen, Arztinterviews 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 (IMS-Datenbank) sowie die Mitgliederstatistik des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Gesamtprävalenz gibt Willert et al. 2012 mit 7,77% an, wobei regionale Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen Bundesländer von 6,40% in Schleswig-Holstein bis 11,37% in Sachsen-Anhalt berichtet wurden (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 Diagnosen und Informationen aus Rezepten herangezogen. Für T2DM wurde eine steigende diagnosebasierte Prävalenz von 6,6%; 7,3%; 8,0% bis 8,6% in den Jahren 2007 bis 2010 beobachtet.

In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der Deutsche Diabetes Gesellschaft (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

bekanntem Diabetes mellitus von 7-8% angenommen werden kann, jedoch mit einer hohen Dunkelziffer des unerkannten Diabetes mellitus zu rechnen ist.

An der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des RKI (Erhebungszeitraum 2008-2011) haben insgesamt 8.152 in Deutschland lebende Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren teilgenommen (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Die Auswertungen zum bekannten Diabetes (alle Typen) 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 T2DM 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 werteten 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 T2DM 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 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 T2DM 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).

Neuere Untersuchungen bestätigen eine Prävalenz von Typ-2-Diabetes im hohen einstelligen Prozentbereich. Eine bundesweite, repräsentative Befragung durch das RKI im Rahmen des „European Health Interview Survey“ GEDA 2014/2015-EHIS von 24.016 Personen (Heidemann et al., 2017; Saß et al., 2017) ergab eine 12-Monats-Prävalenz des Diabetes mellitus von insgesamt 7,7% (95% KI: 7,3 – 8,2). Männer beantworteten dabei die schriftlich oder online gestellte Frage nach Vorliegen einer „Zuckerkrankheit/Diabetes (kein Schwangerschaftsdiabetes)“ häufiger positiv (8,6%; 95% KI: 7,9-9,2) als Frauen (7,0%; 95% KI: 6,4-7,6). Eine Unterscheidung der verschiedenen Diabetestypen wurde in dieser Umfrage

nicht vorgenommen. Eine genaue Bestimmung der T2DM-Prävalenz kann somit daraus nicht erfolgen.

Eine umfassende Auswertung aller T2DM Diagnosen auf Basis der gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aus den Jahren 2009 bis 2015 wurde von Goffrier et al. vorgelegt (Goffrier et al., 2017). Prävalente Fälle wurden über gesicherte Diagnosen in mindestens zwei Quartalen des Berichtsjahres bestimmt. Als inzident wurden Personen bestimmt, die im Berichtsjahr eine gesicherte Diagnose mit mindestens einer weiteren Diagnose in den nächsten drei Quartalen und keiner Diabetes-Diagnose in einem dreijährigen Vorbeobachtungszeitraum zeigten. Für die standardisierte administrative Prävalenz des T2DM zeigte sich eine stetige Zunahme von 8,50% im Jahr 2009 auf 9,47% im Jahr 2015.

### **Fazit für die Prävalenz**

Da die Datengrundlagen methodisch variieren und damit die Prävalenzangaben in den Studien differieren, wurde die aktuellste und umfassendste Studie auf Basis der GKV-Abrechnungsdaten (Goffrier et al., 2017) als Grundlage zur Einschätzung der Prävalenz von T2DM und zur Berechnung der Zielpopulation verwendet. Es wird dabei die letzte gesicherte Angabe für das Jahr 2015 verwendet (9,47%). Im Vergleich zu Angaben aus anderen Studien und früheren Zahlen bewegt sich diese Prävalenz am oberen Ende der berichteten Spanne und übersteigt frühere Angaben aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) sowie der Studie DEGS1 (7,2%) (Heidemann et al., 2013). Eine gewisse Überschätzung der Zielpopulation kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 82,2 Mio im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019) entspricht dies einer Zahl von ca. 7,78 Mio Typ-2-Diabetes-Patienten (alle Diabetes-Typen;  $9,47\% \cdot 82,2 \text{ Mio.}$ ).

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 im 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 Erwägungen zur Epidemiologie.

### **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 (Lange & Ziese, 2011) und 2010 (Robert Koch Institut (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-B wird die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt.

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

	<b>18 bis 39 Jahre</b>	<b>40 bis 49 Jahre</b>	<b>50 bis 59 Jahre</b>	<b>60 bis 69 Jahre</b>	<b>70 bis 79 Jahre</b>	<b>Gesamt</b>
Frauen	3,7 (2,5-5,5)	4,5 (3,0-6,8)	4,0 (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)						

Auch in der Auswertung des Datensatzes der TK liegt die Prävalenz für T2DM in der Altersgruppe 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 T2DM zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) 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 2, (Tamayo et al., 2016)). Goffrier et al. berichten unter Berufung auf einen ähnlichen Datensatz vergleichbare Ergebnisse (Goffrier et al., 2017).

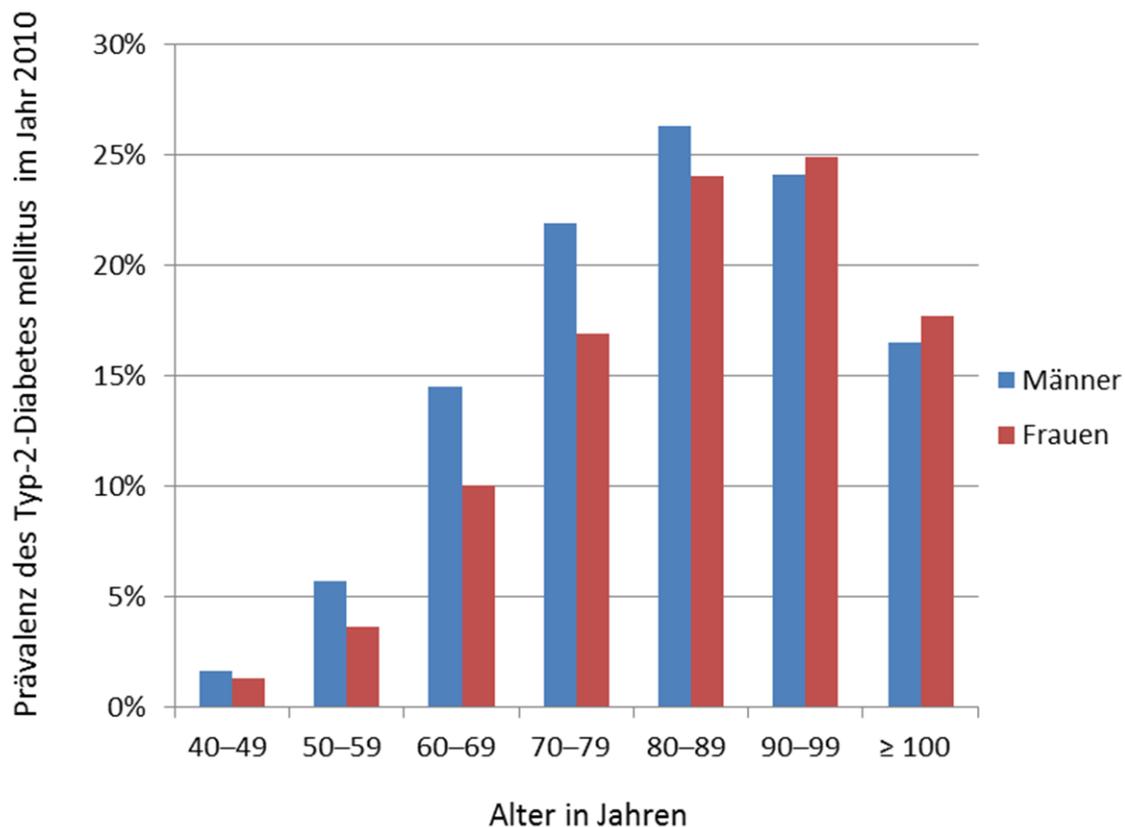


Abbildung 2: Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen und Geschlecht

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; Lange & Ziese, 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 (Lange & Ziese, 2011; Willert et al., 2012; Tamayo et al., 2014).

## Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren

Für die Prävalenzeinschätzung von kardiovaskulären Risiken und Erkrankungen bei T2DM-Patienten liegen in Deutschland unterschiedliche Berechnungen vor. Während die berichteten Daten in Abhängigkeit von Diagnosedefinitionen und untersuchten Populationen schwanken, zeigen alle Untersuchungen ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären oder anderen makrovaskulären Erkrankungen. So wurden bei Typ-2-Diabetikern für kardiovaskuläre Erkrankungen Prävalenzen von bis zu 43% berichtet. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde bei ca. 10% und eine zerebrale Ischämie/Schlaganfall bei ca. 6 bis 8% der Patienten mit T2DM-Patienten festgestellt (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007). In klinischen Studien weisen bis zu 30-40% der T2DM-Patienten eine Herzinsuffizienz auf (Seferovic et al., 2018) und etwa ein Drittel aller Diabetiker entwickeln aufgrund einer Schädigung der kleinen Blutgefäße im Laufe ihrer Erkrankung eine Nierenschädigung (Nephropathie) (Hill et al., 2016).

Ein entsprechender Präventions- und Behandlungsbedarf ist auch in den aktuell gültigen Behandlungsleitlinien formuliert worden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2015; Davies et al., 2018; American Diabetes Association (ADA), 2019; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019). Zudem wurden in den letzten Jahren neue Pharmaka nicht nur im Hinblick auf ihre blutzuckersenkende Wirkung, sondern auch auf ihren Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko in groß angelegten, kardiovaskulären Outcome-Studien (CVOT) getestet. Dazu wurden Patienten mit hohem bis sehr hohem kardiovaskulärem Risiko über mehrere Jahre in kontrollierten, randomisierten Studien beobachtet. Die untersuchten Populationen unterschieden sich dabei hinsichtlich der in den Einschlusskriterien abgebildeten Vorerkrankungen und Risikofaktoren z.T. erheblich. In einer aktuellen Erhebung wurden die kombinierte Prävalenz der Einschlusskriterien von vier dieser Studien (DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin; EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin; VERTIS-CV: Ertugliflozin; CANVAS: Canagliflozin) in repräsentativen Stichproben oder in Gesamtregistern in vier europäischen Ländern bestimmt. Es zeigte sich, dass die verwendeten kardiovaskulären Risikodefinitionen über alle Länder hinweg Prävalenzen zwischen 17% (VERTIS-CV) und 59% (DECLARE-TIMI 58) entsprachen. Für Deutschland betrachtet zeigten 49% aller T2DM-Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil entsprechend den Einschlusskriterien der DECLARE Studien. Die eingeschlossenen Populationen der anderen Studien erreichten Abdeckungen zwischen 17 und 30% aller T2DM-Patienten (Birkeland et al., 2018). Somit sind viele Patienten mit T2DM und bekannten kardiovaskulären Risiken von der bisher vorliegenden Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien nicht umfasst. Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert erstmals Evidenz für ein breites Kollektiv von Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, das sich in der Präsenz mehrerer Risikofaktoren oder einer kardiovaskulären Vorerkrankung zeigt.

Zusammenfassend muss die Prävalenz kardiovaskulärer Risiken bei Patienten mit T2DM als hoch eingeschätzt werden. Dies liegt zum einen daran, dass bei >80% der Typ-2-Diabetes-Patienten in Deutschland ein begleitender Hypertonus zu erwarten ist (Bramlage et al., 2010). Zum anderen begünstigen die längerfristigen Auswirkungen der Erkrankung selbst die

Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen. Hierzu zählen insbesondere Gefäßschädigungen durch hohe Blutzuckerkonzentrationen, Hypertonie sowie die Entwicklung des metabolischen Syndroms. Des Weiteren begünstigen Insulintherapien und insulinotrope Wirkstoffe eine Gewichtszunahme, die wiederum einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt.

### **Inzidenz**

Daten zur Inzidenz des 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).

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen belastbare Daten für Typ-2-Diabetiker vor. Bei Männern in der Altersgruppe von 55-74 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 T2DM 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 80-89 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). Dies entspricht weitgehend der von Goffrier et al. berichteten Inzidenz bei Personen über 40 Jahren von 1,47% (Goffrier et al., 2017).

*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 in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten von Goffrier et al. über die Jahre von 2009 bis 2015 betrachtet. Dabei zeigt sich eine nahezu lineare Zunahme der Prävalenz von 8,50% auf 9,47% (Goffrier et al., 2017). Dies entspricht einer jährlichen Zunahme von ca. 0,16%. Ähnliche Werte ergeben sich aus den Daten des Gesundheitsmonitorings des RKI. Hierzu gehören der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) (Thefeld, 1999), sowie die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (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). Auf Basis dieser Daten ist eine Veränderung der

Prävalenz aus diesen Daten gut ableitbar. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus ist von 5,2%, wie in der Studie BGS98 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.

Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2009 bis 2015 und linear extrapoliert bis 2024

<b>Jahr</b>	<b>Standardisierte administrative Diabetes-Gesamtprävalenz (%) Daten zu 2009 bis 2015 aus (Goffrier et al., 2017), 2016 bis 2024 linear extrapoliert</b>
2009	8,50
2010	8,72
2011	9,01
2012	9,16
2013	9,27
2014	9,42
2015	9,47
2016	9,73
2017	9,89
2018	10,06
2019	10,22
2020	10,38
2021	10,55
2022	10,71
2023	10,87
2024	11,04

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. Als weiterer Faktor, der zu einem Anstieg der T2DM Prävalenz beitragen könnte, wird eine verbesserte Versorgung und damit eine längere Überlebenszeit von diagnostizierten T2DM-Patienten angeführt. Dies wird insbesondere mit der Einführung von Disease-Management-Programmen und weiter entwickelten Behandlungsleitlinien zu T2DM in Verbindung gebracht (Heidemann et al., 2017). Bei der Entwicklung von T2DM-Risikofaktoren lassen sich bestimmte Trends beobachten. So hat die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zugenommen, die Prävalenz von sportlicher Inaktivität hat hingegen abgenommen (Finger et al., 2016). Es lässt sich somit aus der Risikoentwicklung ein möglicher Zusammenhang zur epidemiologischen Entwicklung herstellen (Heidemann et al., 2017).

### **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 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](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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko <sup>a</sup>	2.489.630	2.177.679
<p>a: Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter <math>\geq 40</math> Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer <math>\geq 55</math> Jahre und Frauen <math>\geq 60</math> Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

*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.*

Zur Berechnung der Größe der Zielpopulation wurde eine Analyse von Diagnose- und Verschreibungsdaten aus den dokumentierten Krankheitsverläufen von Patienten aus 817 Praxen von Allgemeinärzten und Internisten einschließlich solcher mit diabetologischem Schwerpunkt beauftragt (IMS Health & Quintiles (IQVIA), 2018).

Der Untersuchungszeitraum umfasste September 2017 bis August 2018. Diese Ergebnisse wurden über erprobte Verfahren (IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer) auf die deutsche Gesamtpopulation hochgerechnet. Zur Beschreibung der Zielpopulation von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wurden die kardiovaskulären Risikokriterien, die zum Einschluss in die Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 zu Dapagliflozin verwendet wurden, angewendet. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer  $\geq 55$  Jahre und Frauen  $\geq 60$  Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen, eingeschlossen. Bei der Bestimmung der Zielpopulation wurde Rauchen als Risikofaktor nicht berücksichtigt, da dies im Datensatz nicht erfasst war; eine gewisse Unterschätzung der Patientenzahl ist somit möglich.

Entsprechend den Vorgaben der Fachinformation zu Dapagliflozin wurden Patienten mit einer mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> oder Kreatinin-Clearance [CrCl]  $< 60$  ml/min) ausgeschlossen (AstraZeneca GmbH, 2019). Patienten ab einem Alter von 40 Jahren wurden berücksichtigt. Ein Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin ist bei Patienten über 75 Jahren nicht empfohlen. Da eine Behandlung mit Dapagliflozin aber mit dem Erreichen des fünfundsiebzigsten Altersjahres nicht abgebrochen werden muss, wurden

auch Patienten über 75 Jahre in der Berechnung berücksichtigt. Dies kann zu einer Überschätzung der Population führen.

Bei diesem Vorgehen ergaben sich folgende Populationsgrößen (s. Tabelle 3-C): Im Beobachtungszeitraum lebten 6.573.180 Personen in Deutschland mit einer Diabetes Typ 2-Diagnose. Davon waren 6.382.332 Personen über 40 Jahre alt. Keine antidiabetische Behandlung erfuhren darunter 1.278.724 Personen und bei 896.900 Personen war eine mäßige bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion diagnostiziert. Dies ergibt eine Population von insgesamt 4.206.707 Patienten, die für eine Behandlung mit Dapagliflozin in Frage kommen. Davon zeigten 627.541 Personen eine vorliegende kardiovaskuläre Vorerkrankung (Definition gemäß DECLARE-TIMI 58) und 1.862.089 Personen kardiovaskuläre Risikofaktoren (Definition gemäß DECLARE-TIMI 58). Insgesamt ergibt sich eine Zielpopulation von 2.489.630 Personen (59,2%). Bei einer GKV-Quote von 87,47% beträgt die GKV-Zielpopulation im Jahr 2018 2.177.679 Personen (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2018; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2019).

Tabelle 3-D: Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2018 auf Basis von Diagnose- und Verschreibungsdaten (IMS Health & Quintiles (IQVIA), 2018)

	<b>Population</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Bemerkung</b>
(1)	Personen mit Typ 2 Diabetes	6.573.180	
(2)	davon über 40 Jahre alt	6.382.332	
(3)	Personen ohne antidiabetische Behandlung aus (2)	1.278.724	
(4)	Personen mit mind. mäßiger Nierenfunktionsstörung aus (2)	896.900	
(5)	Patienten, die für eine Behandlung mit Dapagliflozin in Frage kommen	4.206.707	(2) ohne (3) und (4)
(6)	Zielpopulation: Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder mit multiplen Risikofaktoren nach DECLARE Kriterien	2.489.630	59,2% aus (5)
(7)	Zielpopulation in der GKV	2.177.679	87,47% aus (6)

Eine separate Studie zur Repräsentativität von vier großen kardiovaskulären Outcome-Studien zu oralen Antidiabetika der SGLT-2-Klasse in vier europäischen Ländern bestätigt die große Abdeckung der kardiovaskulären Risikokriterien der DECLARE Studie in T2DM-Patientenpopulationen. Über alle untersuchten Länder hinweg (Deutschland, Niederlande, Norwegen, Schweden) ergab sich ein Repräsentationsgrad nach Ein- und Ausschlusskriterien der DECLARE Studienpopulation von 59% (Birkeland et al., 2018). Für Deutschland alleine lag dieser Wert etwas niedriger (49%), was möglicherweise an einer unvollständigen Repräsentativität der zugrunde gelegten Stichprobe (Abrechnungsdaten der Betriebskrankenkassen) liegen könnte. Die Repräsentationsgrade unter Verwendung der Ein- und Ausschlusskriterien weiterer großer kardiovaskulärer Outcome-Studien zu oralen

Antidiabetika der SGLT-2-Klasse zeigten insgesamt geringere Werte (Canagliflozin, CANVAS-Studie: 30%; Empagliflozin, EMPA-REG-OUTCOME-Studie: 22%; Ertugliflozin, VERTIS-CV-Studie: 17%).

### 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
Erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko <sup>a</sup>	gesamte Zielpopulation	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.177.679
a: Gemäß Ein- und Ausschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter $\geq 40$ Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer $\geq 55$ Jahre und Frauen $\geq 60$ Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

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 Studie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz für die Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin+SoC das Risiko für kardiale und renale Folgekomplikationen, sowie SUE und schwere Hypoglykämien gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (Placebo+SoC) von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko deutlich reduziert. DECLARE-TIMI 58 ist die bis dato größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei SGLT-2-Inhibitoren und liefert somit umfassende, versorgungsrelevante neue Evidenz, die über die bisherige verfügbare Evidenz zum Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten bei Typ-2-Diabetes-Patienten hinausgehen.

Dapagliflozin führte somit auch im Sinne der AM-NutzenV zu einer deutlichen Risikoreduktion und spürbaren Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Nebenwirkungen. Es zeigten sich in der Studie keine Sicherheitsrisiken bezüglich Brust- und Prostatakrebs, Blasenkarzinomen, Amputationen oder Frakturen. Für Blasenkarzinome wurde sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin gezeigt.

In der Gesamtbewertung ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Dapagliflozin+SoC**. Dieser Zusatznutzen besteht für die gesamte Zielpopulation.

### 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 sowie die damit in Zusammenhang stehenden Folgeerkrankungen verwendet. 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](http://www.fachinfo.de)) und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen 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 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](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring_node.html)) sowie der Deutschen Diabetes-Hilfe (<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 April 2019 durchgeführt. Dokumente, die regelmäßig aktualisiert werden (Leitlinien, Fachinformationen) wurden regelmäßig auf ihre Gültigkeit überprüft.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Dapagliflozin wurde auf Daten des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers zurückgegriffen (IMS Health & Quintiles (IQVIA), 2018).

### 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. Abaira, C., Colwell, J. A., Nuttall, F. Q., Sawin, C. T., Nagel, N. J., Comstock, J. P., et al. 1995. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*, 18(8), 1113-23.
2. American Diabetes Association (ADA) 2018a. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1), S86-S104.
3. American Diabetes Association (ADA) 2018b. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1), S65-s72.
4. American Diabetes Association (ADA) 2019. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S103-23.

5. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., et al. 2019. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*, CIR00000000000000678.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*, 2. Auflage
7. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.
8. Berthold, H. K., Gouni-Berthold, I., Bestehorn, K., Böhm, M. & Krone, W. 2007. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(13), 861-7.
9. Berufsverband der Augenärzte Deutschland e.V. (BVA). 2011. Leitlinie Nr. 20 - Diabetische Retinopathie. Verfügbar unter: <https://augeninfo.de/leit/leit20.pdf> [Zugriff am: 05.04.2019]
10. Birkeland, K. I., Bodegard, J., Norhammar, A., Kuiper, J. G., Georgiada, E., Beekman-Hendriks, W. L., et al. 2018. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*, 21, 968-74.
11. 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.
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).
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter., Langfassung. Version 1.2, 28. November 2011, basierend auf der Fassung von August 2011. Verfügbar unter: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/nvl-t2d-neuro-lang.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-t2d-neuro-lang.pdf) [Zugriff am: 20.05.2019]
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes., Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf> [Zugriff am: 15.04.2019]
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. . Langfassung. 1. Auflage. Version 6. September 2010. Zuletzt geändert: September 2015. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf> [Zugriff am: 05.04.2019]
16. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2017. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz.,

- Langfassung 2. Auflage, 2017 Version 3, AWMF-Register-Nr.: nvl-006. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2aufl-vers3-lang.pdf> [Zugriff am: 05.04.2019]
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. . Langfassung 5. Auflage, 2019 Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-004. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf> [Zugriff am: 21.05.2019]
  18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2018. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln Stand Juni 2018. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf) [Zugriff am: 20.05.2019]
  19. Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 1242-49.
  20. Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37(39), 2999-3058.
  21. Cavender, M. A., Steg, P. G., Smith, S. C., Jr., Eagle, K., Ohman, E. M., Goto, S., et al. 2015. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*, 132(10), 923-31.
  22. Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., et al. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, Published online.
  23. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM). 2014. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. Version 2.0. April 2014 [Online]. Adresse: [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) [Aufgerufen am 21.05.2019].
  24. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). 2019. Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2019 - Die Bestandsaufnahme. Verfügbar unter: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht\\_2019.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
  25. Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) - Gesellschaft für Gefäßmedizin & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2015. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003l\\_S3\\_PAVK\\_periphere\\_arterielle\\_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
  26. Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., Follmann, D., Ghali, J. K., Gilbert, E., et al. 2003. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*, 42(5), 914-22.

27. Doshi, S. M. & Friedman, A. N. 2017. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12(8), 1366-73.
28. 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: 05.04.2019]
29. 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](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=12453&p_sprache=d) [Zugriff am: 05.04.2019]
30. Finger, J. D., Busch, M. A., Du, Y., Heidemann, C., Knopf, H., Kuhnert, R., et al. 2016. Zeitliche Trends kardiometaboler Risikofaktoren bei Erwachsenen. *Dtsch Arztebl*, 113(42), 712-9.
31. Frei, U. & Schober-Halstenberg, H. J. 2006. Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006. QuaSi-Niere gGmbH, Berlin.
32. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., et al. 2019. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2019 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine Practice*, 25(1), 69-100.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
34. Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P., Goff, D. C., Jr., Bigger, J. T., Buse, J. B., et al. 2008. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358(24), 2545-59.
35. Goffrier, B., Schulz, M. & Bätzing-Feigenbaum, J. 2017. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *versorgungsatlas.de* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/79/VA-79-Bericht\\_Final.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
36. 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.
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](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/degs1/Diabetes_mellitus.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff am: 05.04.2019]
40. Heidemann, C., Kuhnert, R., Born, S. & Scheidt-Nave, C. 2017. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1), 48-56.
41. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., et al. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
42. Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med*, 28(8), 919-23.
43. Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2002. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 25(11), 2109-10.
44. Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J. & G, G. 2005. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24*.
45. IMS Health & Quintiles (IQVIA). 2018. Analyse für Nutzendossier - Modul 3 Forxiga/Xigduo.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. 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](https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
47. International Diabetes Federation (IDF). 2015. IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition. *Brussels, Belgium* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> [Zugriff am: 05.04.2019]
48. 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.
49. Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55, 980-90.
50. Lange, C. & Ziese, T. 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](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff am: 05.04.2019]
51. Lehrke, M. & Marx, N. 2017. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med*, 130(6s), S40-s50.
52. 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.
53. Matthaei, 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.

54. Mueller, U. A., Farker, K., Kerner, W. & Mühlbauer, B. 2018. Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ-2-Diabetes. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*, 45(3), 116-22.
55. Müller-Wieland, D., Kröger, J., Rathmann, W., Jacobs, E., Linnekamp, U., Andrich, S., et al. 2019. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019 - Die Bestandsaufnahme. Verfügbar unter: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht\\_2019.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht_2019.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
56. 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.
57. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2018. Causes of Chronic Kidney Diseases. Verfügbar unter: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/causes> [Zugriff am: 05.04.2019]
58. 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.
59. Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358(24), 2560-72.
60. 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.
61. 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](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_AG_EPI_31051_1.pdf) [Zugriff am: 05.04.2019]
62. Rawshani, A., Rawshani, A., Franzen, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., et al. 2018. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 379(7), 633-44.
63. Raz, I., Mosenzon, O., Bonaca, M. P., Cahn, A., Kato, E. T., Silverman, M. G., et al. 2018. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*, 20(5), 1102-10.
64. Robert Koch Institut (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](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff am: 05.04.2019]
65. Saß, A., Lange, C., Finger, J., Allen, J., Born, S., Hoebel, J., et al. 2017. "Gesundheit in Deutschland aktuell" - Neue Daten für Deutschland und europa. Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS. *Journal of Health Monitoring*, 2(1), 8.
66. Savarese, G. & Lund, L. H. 2017. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*, 3(1), 7-11.

67. 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.
68. Seferovic, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., et al. 2018. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20(5), 853-72.
69. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2019. 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](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html) [Zugriff am: 21.05.2019]
70. 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.
71. 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.
72. Thefeld, W. 1999. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
73. 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.
74. 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.
75. 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: 05.04.2019]
76. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., et al. 2019. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 380(4), 347-57.
77. 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](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf) [Aufgerufen am 04.04.2017].

### 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup>	erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Dapagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Filmtablette à 10 mg <sup>b</sup>  SoC: Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich, 365 Tabletten	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Placebo + SoC	erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	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>a: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert (siehe Begleittext).</p> <p>b: Die 5 mg-Wirkstärke von Dapagliflozin wird nur als Anfangsdosis bei Patienten mit T2D und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit T1D gilt eine empfohlene Tagesdosis von 5 mg. Aus diesem Grund wird nur Bezug auf die Wirkstärke 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird.</p> <p>SoC: Standard of care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

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

Als SoC wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß relevanten Leitlinien zur Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung des Blutzuckers und zur Linderung bzw. Vermeidung von Symptomen und Folgekomplikationen definiert. SoC beinhaltet dabei die Behandlung der diabetischen Hyperglykämie mit blutzuckersenkenden Wirkstoffen, sowie die Behandlung der kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Der Behandlungsmodus sowie die Kosten der Therapie bemessen sich an der Eskalationsstufe der antidiabetischen Therapie (orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie, Insulintherapie, Kombinationstherapie mit Insulin) und dem Ausmaß der erforderlichen Behandlung patientenindividueller Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren (z.B. erhöhter Blutdruck, Übergewicht, erhöhte Blutlipide, Koronare Herzkrankheit,

Herzinsuffizienz, Angina pectoris, pAVK usw.). Da letztere bei zu bewertender Therapie und der Vergleichstherapie gleichermaßen anfallen, werden sie im Verlauf der Kostenberechnung im Einklang mit früheren Bewertungsverfahren nicht weiter berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a).

Forxiga<sup>®</sup> wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg Dapagliflozin. Es erfolgt keine Titrierung der Dosis. Die 5 mg-Wirkstärke von Dapagliflozin wird nur als Anfangsdosis bei Patienten mit T2D und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit T1D gilt eine empfohlene Tagesdosis von 5 mg.

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der täglichen oralen Einnahme von Dapagliflozin und einer patientenindividuellen Einnahme der Begleit- und Hintergrundtherapie.

*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.*

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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup>	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Dapagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Filmtablette à 10 mg <sup>b</sup>  SoC: kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Placebo + SoC	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Kontinuierlich	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>a: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert (siehe Begleittext).</p> <p>b: Die 5 mg-Wirkstärke von Dapagliflozin wird nur als Anfangsdosis bei Patienten mit T2D und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit T1D gilt eine empfohlene Tagesdosis von 5 mg. Aus diesem Grund wird nur Bezug auf die Wirkstärke 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird.</p> <p>SoC: Standard of care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dapagliflozin	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	365	Dapagliflozin: eine Filmtablette à 10 mg täglich	365 Tabletten (DDD=10 mg; FI: 10 mg/Tag)
+ SoC <sup>a</sup>		365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Placebo + SoC	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert (siehe Begleittext).</p> <p>SoC: Standard of care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; DDD: empfohlene Tagesdosis; 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) wie im ATC-Index für 2018 angeführt sowie auf der Fachinformation für Dapagliflozin (AstraZeneca GmbH, 2019).

Für die Begleit- und Hintergrundtherapie ergeben sich Dosierungsempfehlungen im jeweiligen Anwendungsgebiet gemäß relevanten Fachinformationen (siehe <http://www.fachinfo.de/>).

### 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 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup>	Dapagliflozin 10 mg Packung mit 98 Tabletten: 103,40 € Patientenindividuell unterschiedlich	96,51 €  Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Placebo + SoC <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert. SoC: Standard of care		

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 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.

## Dapagliflozin

Alle Berechnungen für Dapagliflozin-Filmtabletten sind auf Basis der 2017 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden.

Die Kosten für Forxiga<sup>®</sup> betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 98 Tabletten (N3) 103,40 € gemäß Lauer-Taxe. Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b Sozialgesetzbuch (SGB) V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 73,10 €. 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  $103,40 \text{ €} - 5,12 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 96,51 \text{ €}$ .

Die Kosten für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel der möglichen Komponenten der antidiabetischen Hintergrundtherapie wurden analog berechnet.

Zusätzlich wurden, wie in Tabelle 3-E dargestellt, auf Grundlage der für die dargestellten Wirkstoffe gültigen Festbeträge die GKV-Kosten der zVT auf Festbetragsniveau abzüglich Herstellerrabatt (auf zugehörigen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) und 1,77 € Apothekenabschlag berechnet.

Die in Tabelle 3-E dargestellten Kosten stellen die Kosten der möglichen Komponenten einer antidiabetischen Hintergrundtherapie für die Erhaltungsdosis im jeweiligen Anwendungsgebiet im Rahmen der Therapie von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko dar.

Tabelle 3-E: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten/Pckg.
Dapagliflozin	5 mg	28 Stück	-	34,16 €
	10 mg	98 Stück	-	96,51 €
Empagliflozin	10 mg	100 Stück		180,53
	25 mg	100 Stück		180,53
Metformin	500 mg	180 Stück	16,18 €	14,00 €
	850 mg	180 Stück	18,05 €	15,72 €
	1.000 mg	180 Stück	18,78 €	16,39 €
Glibenclamid	1,75 mg	180 Stück	14,49 €	12,44 €
	3,5 mg	180 Stück	14,93 €	12,85 €
Glimepirid	1 mg	180 Stück	16,87 €	14,64 €
	2 mg	180 Stück	27,18 €	24,13 €
	3 mg	180 Stück	39,53 €	35,50 €
	4 mg	180 Stück	50,35 €	45,47 €

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten/Pckg.
	6 mg	180 Stück	82,53 €	75,10 €
Saxagliptin	2,5 mg	98 Stück	-	93,78 €
	5 mg	98 Stück	-	93,78 €
Saxagliptin/Metformin	2,5 mg/850 mg	196 Stück	-	93,78 €
	2,5 mg/1.000 mg	196 Stück	-	93,78 €
Sitagliptin	25 mg	98 Stück	-	41,98 €
	50 mg	98 Stück	-	75,93 €
	100 mg	98 Stück	-	128,59 €
Sitagliptin/Metformin	50 mg/850 mg	196 Stück	-	120,40 €
	50 mg/1.000 mg	196 Stück	-	120,40 €
Exenatide Fertigspritzen	2 mg	12 Stück	-	341,12 €
Exenatide Injektionslösung	0,3 mg	1 Stück	-	116,81 €
	0,6 mg	3 Stück	-	116,81 €
Liraglutid	18 mg/3 ml	10 Stück	-	537,88 €
Dulaglutid	0,75 mg	4 Stück	-	101,61 €
	1,5 mg	12 Stück	-	286,38 €
Albiglutid	30 mg	12 Stück	-	295,98 €
	50 mg	12 Stück	-	295,98 €
Humaninsulin (normal) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (basal) Fertigpen	300 IU/ 10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (kombiniert) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €

### 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup>	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich bei Insulintherapie als Teil der antidiabetischen Hintergrundtherapie <sup>b</sup> :		
		Blutzuckermessstreifen	1 – 3/Tag	365 – 1095
		Lanzetten	1 – 3/Tag	365 – 1095
		Einmalnadeln	1 – 2/Tag	365 – 730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Placebo + SoC	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich bei Insulintherapie als Teil der antidiabetischen Hintergrundtherapie <sup>b</sup> :		
		Blutzuckermessstreifen	1 – 3/Tag	365 – 1095
		Lanzetten	1 – 3/Tag	365 – 1095
		Einmalnadeln	1 – 2/Tag	365 – 730
<p>a: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert (siehe Begleittext).</p> <p>b: nur wenn Insulintherapie Teil der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) ist</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SoC: Standard of care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

*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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b), werden diese hier auch nicht gesondert als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt.

Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die im Falle einer Insulin-Therapie benötigten Hilfsmittel (Blutzuckermessstreifen, Lanzetten, Einmalspritzen) berücksichtigt, insofern eine Therapie mit Insulin Teil der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) war.

*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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Blutzuckermessstreifen	12,00 €/Pckg. (50 St.)
Lanzetten	3,80 €/Pckg. (200 St.)
Einmalnadeln	22,80 €/Pckg. (100 St.)
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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b). Deshalb werden diese hier nicht aufgeführt.

Wenn eine Insulintherapie Teil der antidiabetischen Hintergrundtherapie ist, fallen GKV-Kosten für die regelmäßige Blutzuckerselbstmessungen (Lanzetten, Blutzuckermessstreifen) und für die Insulin-Injektionen (Einmalnadeln) an. Es wird von 1 bis 3 Blutzuckermessungen und von 1 bis 2 Insulininjektionen pro Tag ausgegangen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dapagliflozin + SoC <sup>a</sup>	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich bei Insulintherapie als Teil der antidiabetischen Hintergrundtherapie <sup>b</sup> : Blutzuckermessstreifen Lanzetten Einmalnadeln <b>gesamt:</b>	87,60 – 262,81 6,94 – 20,81 83,22 – 166,44 <b>177,76 – 450,06</b>	<b>387.104.219 - 980.086.211</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Placebo + SoC	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich bei Insulintherapie als Teil der antidiabetischen Hintergrundtherapie <sup>a</sup> : Blutzuckermessstreifen Lanzetten Einmalnadeln <b>gesamt:</b>	87,60 – 262,81 6,94 – 20,81 83,22 – 166,44 <b>177,76 – 450,06</b>	<b>387.104.219 - 980.086.211</b>
<p>a: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert (siehe Begleittext).</p> <p>b: nur wenn Insulintherapie Teil des SoC ist</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SoC: Standard of care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

### 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 0 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 <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dapagliflozin + SoC <sup>b, c</sup>	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	359,45 – 3.537,69	782.766.717 - 7.703.953.222
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Placebo + SoC <sup>b</sup>	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	13,03 – 3.330,53	28.375.157 - 7.252.825.240
<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: Im Rahmen der SoC-Therapie sind nur Kosten für die antidiabetische Hintergrundtherapie aufgeführt.</p> <p>c: Als Standard of Care wird eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch der mikro- und makrovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren gemäß den entsprechenden Leitlinien definiert (siehe Begleittext).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SoC: Standard of care; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>			

Die Jahrestherapiekosten bestimmen sich sowohl für die zu bewertende Therapie, als auch für die Vergleichstherapie wesentlich durch die Kombination der verschiedenen antidiabetischen Wirkstoffe. In Tabelle 3-F sind die Jahrestherapiekosten der einzelnen, zur Berechnung der Gesamtkosten herangezogenen Therapiekomponenten dargestellt.

Tabelle 3-F: Jahrestherapiekosten pro Patient für die einzelnen antidiabetischen Wirkstoffe (incl. zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen)

Wirkstoff	Jahrestherapiekosten/Patient in Euro
Dapagliflozin 10 mg	359,45
Metformin	33,24 – 99,71
Glimepirid	29,64 – 152,29
Glibenclamid	13,03 – 78,17
Empagliflozin	658,93
Liraglutid	1.308,84 – 1.963,26
Insulin	Insulinkosten: 382,46 – 764,92 GKV-Zusatzkosten: 177,76 – 450,06 <b>gesamt: 560,22 – 1.214,98</b>

Als günstigste Therapieform ergibt sich für das zu bewertende Arzneimittel die Dapagliflozin-Monotherapie, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin wegen einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Als günstigste Vergleichstherapie kommt für diesen Fall die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) in Frage.

Als Obergrenze stellen sich Therapien der höchsten Eskalationsstufe der in den Leitlinien ausgeführten Therapieschemata dar, der Add-on-Therapie zur Insulin-Therapie ggf. unter Beteiligung eines weiteren antidiabetischen Wirkstoffs.

Für die zu bewertende Therapie setzt sich diese Behandlung zusammen aus Dapagliflozin, Insulin (+GKV-Zusatzkosten) und Liraglutid. Für die Vergleichstherapie sind dies Liraglutid, Insulin (+GKV-Zusatzkosten) und ein Sulfonylharnstoff (Glimepirid).

### 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 ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Fachinformation sind für Dapagliflozin zunächst Alter und Nierenfunktion zu berücksichtigen. So ergab 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). Dapagliflozin wird nicht empfohlen bei moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung. Diese Population ist zu einem signifikanten Anteil epidemiologisch bei Typ2-Diabetes vertreten und reduziert entsprechend die Zielpopulation.

### **Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente**

Die in der Behandlung des T2DM eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind.

#### ***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, so dass 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 auch moderne orale Antidiabetika und GLP-1 Agonisten Berücksichtigung.

#### ***Arzneimittelvereinbarungen***

Die auf regionaler Ebene getroffenen Arzneimittelvereinbarungen (bzw. Ziel-/Wirkstoffvereinbarungen) werden – losgelöst von G-BA-Beschlüssen auf nationaler Ebene – zwischen Kassenärztlicher Vereinigung und Landesverbänden der Krankenkassen verhandelt. 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 2019 die Voraussetzungen für die Verordnung von SGLT-2-Inhibitoren in Rheinland-Pfalz entgegengesetzt zu denen in der Region Baden-Württemberg (KV Baden-Württemberg, 2018; KV Rheinland-Pfalz, 2018). Diese Entwicklung hat sich insbesondere durch die sogenannte „Regionalisierung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen“ in Folge des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes, welche zum 01. Januar 2017 umgesetzt wurde, intensiviert.

#### ***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 gegebenenfalls 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

### **Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen**

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-52) sind für Dapagliflozin gegenüber Placebo nur sehr geringfügig erhöhte Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet worden (8,1% vs. 6,9%). Aufgrund dieser Daten lässt sich in der statistischen Betrachtung keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Es ist bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Hypoglykämien und der Gewichtseffekt eine wichtige Rolle spielen (Marrett et al., 2009). 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 Dapagliflozin beinhaltet insbesondere die Einschränkung für erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre,  $< 75$  Jahre) und bezüglich der Nierenfunktion. Darüber hinaus bestehen Gegenanzeigen zur Gabe von Dapagliflozin bezüglich der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder 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.

*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 Dapagliflozin bedingt durch den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente, durch alternative Therapieoptionen, sowie durch mögliche Substitutionseffekte.

Eine ggf. stattfindende Substitution der Kombination Dapagliflozin und Metformin durch Xigduo<sup>®</sup> führt zu einer Reduktion der Kosten für Dapagliflozin und insgesamt zu einer Senkung der Kosten für die GKV, da für Patienten, die mit Xigduo<sup>®</sup> behandelt werden, die Arzneimittelkosten für Metformin nicht mehr 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 3.2.1 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.*

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 4. April 2019), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformationen zu Dapagliflozin sowie einer Recherche vom April 2019 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. 2019. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.
2. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®) - Modul 3A. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/> [Zugriff am: 21.05.2019]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. 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 - Empagliflozin. 01. September 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. 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. 15. Dezember 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin\\_D-243\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf) [Zugriff am: 30.04.2019]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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](https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF) [Zugriff am: 30.04.2019]
6. KV Baden-Württemberg. 2018. Arzneimittel: Zielvereinbarungen 2019. Verfügbar unter: <https://www.kvbw-admin.de/api/download.php?id=3152> [Zugriff am: 15.04.2019]
7. KV Rheinland-Pfalz. 2018. Fachgruppenspezifische Zielquoten für das Jahr 2019. Verfügbar unter: [https://www.kv-rlp.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Mitglieder/Vertraege/Arznei-und\\_Heilmittel/Arzneimittel/Arzneimittelvereinbarung\\_2019\\_Anlage\\_1.pdf](https://www.kv-rlp.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/Vertraege/Arznei-und_Heilmittel/Arzneimittel/Arzneimittelvereinbarung_2019_Anlage_1.pdf) [Zugriff am: 20.05.2019]
8. 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.
9. 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: 05.04.2019]

### 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.*

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von Forxiga® 10 mg Filmtabletten (AstraZeneca GmbH, 2019a) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus:

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

##### Dosierung

###### *Typ-2-Diabetes mellitus*

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

##### Besondere Patientengruppen

###### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min sollte keine Behandlung mit Forxiga begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

###### Leberfunktionsstörungen

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

### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

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

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### Nierenfunktionsstörung

Die glykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

Bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min sollte keine Behandlung mit Forxiga begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden. Die Anwendung von Forxiga wurde bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD nicht untersucht).

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- vor Beginn der Therapie mit Dapagliflozin und danach mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2)
- vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und danach in regelmäßigen Abständen
- bei einer Nierenfunktion mit GFR-Werten <60 ml/min mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr.

### Leberfunktionsstörung

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

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

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

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

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

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

### Diabetische Ketoazidose

Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren sollten bei Patienten mit einem erhöhten DKA-Risiko mit Vorsicht angewendet werden. 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-1-Diabetes, 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.

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.

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

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.

#### *Typ-2-Diabetes mellitus*

Seltene Fälle von 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 erhöhten Blutzuckerspiegeln unter 14 mmol/l (250 mg/dl).

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

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.

#### *Typ-1-Diabetes mellitus*

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet. Dapagliflozin 10 mg sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden.

#### Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Forxiga abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

#### Harnwegsinfektionen

In einer gepoolten Analyse bis zu 24 Wochen wurde unter Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo häufiger über Harnwegsinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pyelonephritis wurde gelegentlich beobachtet und trat ähnlich häufig auf wie bei der Kontrollgruppe. Die

Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

#### Ältere Patienten

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

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

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

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

#### Herzinsuffizienz

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

#### Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

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

#### Erhöhter Hämatokrit

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

### 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 Forxiga einnehmen, positiv aus.

### Lactose

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### Diuretika

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

#### Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe, verursachen Hypoglykämie. Daher kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs erforderlich sein, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

### Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Dapagliflozin

durch Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Voglibose, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan oder Simvastatin nicht verändert wird.

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

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

#### Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-gp-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß INR-Messung. Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19%igen Anstieg der area under the curve (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 empfohlen, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.“

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Dapagliflozin bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Studien an Ratten haben eine Toxizität bezüglich der Nierenausbildung während des Zeitraums gezeigt, der dem zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel beim Menschen entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung von Dapagliflozin während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

### Stillzeit

Ob Dapagliflozin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten, ist nicht bekannt. Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Ausscheidung von Dapagliflozin/Metaboliten in die Milch gezeigt, ebenso wie pharmakologisch vermittelte Wirkungen bei den gestillten Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Dapagliflozin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Die Wirkung von Dapagliflozin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Dapagliflozin bei keiner der untersuchten Dosen Auswirkungen auf die Fertilität.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Forxiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht, wenn Dapagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird.

### **Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

##### *Typ-2-Diabetes mellitus*

In einer vorab spezifizierten, gepoolten Analyse von 13 Placebo-kontrollierten Studien wurden 2.360 Personen mit Dapagliflozin 10 mg und 2.295 mit Placebo behandelt.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hypoglykämie, die von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrundtherapie abhängig war. Die Häufigkeit der leichten Hypoglykämie-Episoden war in den Behandlungsgruppen einschließlich Placebo ähnlich, mit Ausnahme der Studien zu den *Add-on*-Sulfonylharnstoff-(SU)- und *Add-on*-Insulintherapien. Die Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoff und Insulin als *Add-on* wiesen höhere Hypoglykämieraten auf (siehe unten, *Hypoglykämie*).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den Placebo-kontrollierten klinischen Studien und auf Basis der Erfahrungen nach Markteinführung identifiziert. Keine von ihnen wurde als dosisabhängig befunden. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-11: Nebenwirkungen aus Placebo kontrollierten klinischen Studien<sup>a</sup> und nach Markteinführung

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs <sup>*,b,c</sup>			
Harnwegs- infektionen <sup>*,b,d</sup>	Pilzinfektio- nen**		Nekroti- sierende Fasziitis des Perineums (Fournier- Gangrän) <sup>i</sup>		
Stoffwechsel und Ernährungs- störungen	Hypo- glykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) <sup>b</sup>		Volumen- mangel <sup>b,c</sup>		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts			Verstopfung** Mund- trockenheit**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag <sup>j</sup>			
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochener- krankungen		Rückenschmerzen <sup>*</sup>			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts			Verstopfung** Mund- trockenheit**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag <sup>j</sup>			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung		Rückenschmerzen <sup>*</sup>			
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege		Dysurie Polyurie <sup>*,f</sup>	Nykturie** Nieren- funktions- störung <sup>**,b</sup>		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vulvova- ginaler Pruritus**  Pruritus genitalis**		
Untersuchungen		Erhöhter Hämatokrit <sup>g</sup>  Verminderte renale Kreatinin-Clearance <sup>b</sup>  Dyslipidämie <sup>h</sup>	Erhöhtes Kreatinin im Blut <sup>**b</sup>  Erhöhter Harnstoff im Blut <sup>**</sup>  Gewichts- reduktion <sup>**</sup>		

a: Die Tabelle zeigt Daten bis zu 24 Wochen (Kurzzeittherapie), ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie.

b: Siehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

c: Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs schließen z. B. folgende vordefinierte Standardbegriffe ein: vulvovaginale mykotische Infektion, Vaginalinfektion, Balanitis, Pilzinfektion im Genitalbereich, vulvovaginale Candidose, Vulvovaginitis, Balanitis Candida, genitale Candidose, Infektion im Genitalbereich, Infektion im Genitalbereich beim Mann, Penisinfektion, Vulvitis, bakterielle Vaginitis, Vulvaabszess.

d: Harnwegsinfektionen schließen die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der berichteten Häufigkeit: Harnwegsinfektionen, Cystitis, Harnwegsinfektionen mit *Escherichia*, Infektionen des Urogenitaltrakts, Pyelonephritis, Trigonitis, Urethritis, Niereninfektionen und Prostatitis.

e: Volumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratisierung, Hypovolämie, Hypotonie.

f: Polyurie schließt die folgenden Standardbegriffe ein: Pollakisurie, Polyurie, erhöhte Urinausscheidung.

g: Mittlere Veränderungen des Hämatokrits gegenüber dem Ausgangswert betragen 2,30 % für Dapagliflozin 10 mg versus -0,33 % für Placebo. Hämatokritwerte > 55 % wurden bei 1,3 % der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen berichtet gegenüber 0,4 % der Personen, die Placebo erhielten.

h: Die mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo: Gesamtcholesterin 2,5 % versus 0,0 %; HDL-Cholesterin 6,0 % versus 2,7 %; LDL-Cholesterin 2,9 % versus -1,0 %; Triglyzeride -2,7 % versus -0,7 %.

i: Siehe Abschnitt 4.4

j: Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung identifiziert. Hautausschlag schließt die folgenden Standardbegriffe ein, aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit in klinischen Studien: Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, juckender Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag und erythematöser Hautausschlag. In aktiv- und Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Dapagliflozin, N = 5.936, alle Kontrollen, N = 3.403) war die Häufigkeit von Hautausschlag bei Dapagliflozin (1,4 %) und allen Kontrollen (1,4 %) ähnlich.

\*Berichtet bei  $\geq 2$  % der Personen und  $\geq 1$  % häufiger und bei mindestens 3 weiteren der mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

\*\*Berichtet vom Prüfer als möglicherweise zusammenhängend, wahrscheinlich zusammenhängend oder mit der Studienmedikation zusammenhängend und berichtet bei  $\geq 0,2$  % der Personen und  $\geq 0,1$  % häufiger und bei mindestens 3 weiteren mit Dapagliflozin 10 mg behandelten Personen im Vergleich zu Placebo.

## **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

### ***Klinische Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus***

#### *Hypoglykämie*

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrundtherapie ab.

In Studien mit Dapagliflozin in der Monotherapie, in der *Add-on*-Therapie mit Metformin oder in der *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) war die Häufigkeit von leichten Hypoglykämie-Ereignissen bei einer Behandlung bis zu 102 Wochen innerhalb der Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebogruppe, ähnlich (< 5 %). In allen Studien traten gelegentlich schwere Hypoglykämie-Ereignisse auf und waren innerhalb der Gruppen, die mit Dapagliflozin bzw. Placebo behandelt wurden, vergleichbar. Studien zur *Add-on*-Therapie mit Sulfonylharnstoff und zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wiesen höhere Hypoglykämieraten auf (siehe Abschnitt 4.5).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Glimperid wurde in Woche 24 und 48 über leichte Hypoglykämie-Ereignisse häufiger in der mit Dapagliflozin 10 mg plus Glimperid behandelten Gruppe berichtet (6,0 % bzw. 7,9 %) als in der mit Placebo plus Glimperid behandelten Gruppe (2,1 % bzw. 2,1 %).

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wurde über schwere Hypoglykämie-Ereignisse in Woche 24 bei 0,5 % bzw. in Woche 104 bei 1,0 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Insulin erhielten, und bei 0,5 % in der mit Placebo plus Insulin behandelten Gruppe in der 24. und 104. Woche. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde in Woche 24 bzw. 104 bei 40,3 % bzw. 53,1 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Insulin erhielten, und bei 34,0 % bzw. 41,6 % der Personen, die Placebo plus Insulin erhielten.

In einer Studie zur *Add-on*-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wurde bis Woche 24 über keine schweren Hypoglykämie-Ereignisse berichtet. Über leichte Hypoglykämie-Ereignisse wurde bei 12,8 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten, und bei 3,7 % der Personen, die Placebo plus Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten.

#### *Volumenmangel*

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel (einschließlich Berichten von Dehydratisierung, Hypovolämie oder Hypotonie) wurden bei 1,1 % bzw. 0,7 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten; schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei < 0,2 % der Personen auf und waren über die Dapagliflozin-10-mg- und Placebo-Gruppen hinweg ausgewogen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs*

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs wurden bei 5,5 % bzw. 0,6 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten. Die

meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger (8,4 % und 1,2 % für Dapagliflozin bzw. Placebo), und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

#### *Harnwegsinfektionen*

Harnwegsinfektionen wurden unter Dapagliflozin 10 mg häufiger als unter Placebo berichtet (4,7 % bzw. 3,5 %; siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger, und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

#### *Erhöhtes Kreatinin*

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden zusammengefasst (z. B. verminderte renale Kreatinin-Clearance, Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Blut und verminderte glomeruläre Filtrationsrate). Diese zusammengefassten Nebenwirkungen wurden bei 3,2 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3 % der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8 % der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert  $\geq 30$  und  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (18,5 % Dapagliflozin 10 mg versus 9,3 % Placebo).

Eine weitere Bewertung von Patienten, die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren hatten, ergab, dass die meisten Serum-Kreatininänderungen von  $\leq 0,5$  mg/dl gegenüber dem Ausgangswert hatten. Die Kreatininerhöhungen waren während der laufenden Behandlung in der Regel vorübergehend oder reversibel nach Behandlungsabbruch.

#### *Parathormon (PTH)*

Geringe Anstiege des PTH-Serumspiegels wurden beobachtet. Dabei waren die Anstiege bei Personen mit höherer PTH-Basalkonzentration größer. Knochenmineraldichte-Messungen haben bei Patienten mit normaler oder leicht beeinträchtigter Nierenfunktion keinen Hinweis auf einen Knochenverlust über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren ergeben.

#### *Malignitäten*

In klinischen Studien war der Gesamtanteil an Personen mit malignen oder unklassifizierten Tumoren bei jenen, die mit Dapagliflozin (1,50 %) behandelt wurden, und jenen, die mit Placebo/Komparator (1,50 %) behandelt wurden, vergleichbar. Aus den tierexperimentellen Daten ergab sich kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen, war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumore größer als 1 (Blase, Prostata, Brust) und für

andere kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Insgesamt ergab sich kein erhöhtes Tumorrisiko in Zusammenhang mit Dapagliflozin. Die Erhöhung/Verminderung des Risikos war für keines der Organsysteme statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien und der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Da das numerische Ungleichgewicht bei Brust-, Blasen- und Prostatatumoren mit Vorsicht bedacht werden muss, wird es in Studien nach Markteinführung weiter untersucht werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus wurde über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder Nierenversagen bei 7,7 % der mit Dapagliflozin behandelten Personen und bei 3,8 % der mit Placebo behandelten Personen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Nierenfunktion waren Anstiege des Serum-Kreatinins. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war vorübergehend und reversibel. Bei Personen im Alter von  $\geq 65$  Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus wurde über Nebenwirkungen bezüglich Volumenmangels, meistens als Hypotonie berichtet, bei 1,7 % und 0,8 % der mit Dapagliflozin bzw. der mit Placebo behandelten Personen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Dapagliflozin zeigte bei gesunden Probanden keine Toxizität nach Einnahme von Einzeldosen von bis zu 500 mg (dem 50-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen). Diese Personen hatten über eine dosisabhängige Zeitspanne (mindestens 5 Tage für die 500-mg-Dosis) nachweisbar Glucose im Urin, ohne dass über Dehydratisierung, Hypotonie oder unausgeglichene Elektrolythaushalt berichtet wurde, und ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall. Die Hypoglykämie-Inzidenz war mit Placebo vergleichbar. In klinischen Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten mit Typ-2-Diabetes 2 Wochen lang 1-mal täglich Dosen von bis zu 100 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen) gegeben wurden, war die Hypoglykämie-Inzidenz geringfügig höher als bei Placebo und nicht dosisabhängig. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, einschließlich Dehydratisierung oder Hypotonie, war ähnlich wie unter Placebo, und es gab keine klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Veränderungen von Laborparametern, einschließlich Serumelektrolyten und Biomarkern für die Nierenfunktion.

Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung eingeleitet werden. Die Elimination von Dapagliflozin mittels Hämodialyse wurde nicht untersucht.

Dapagliflozin ist auch in der Wirkstärke 5 mg zugelassen Dosierung (Forxiga® 5 mg Filmtabletten) (AstraZeneca GmbH, 2019b). Diese ist jedoch für die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht relevant, da die Patienten in der Studie jeweils 10 mg Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zur patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) erhielten.

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

Es bestehen 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 European Public Assessment Report für Forxiga® ist folgende Anforderung in Anhang IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten:

„Typ 2 Diabetes: 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.*

Es bestehen 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 European Public Assessment Report für Forxiga® ist kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten.

Die in den Anhängen IIB bis D beschriebenen Maßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels beziehen sich auf die Indikation Diabetes Typ 1 (nur Forxiga 5 mg Filmtabletten) (European Medicines Agency (EMA), 2019).

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

Es bestehen 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 3-12 aufgeführt.

Tabelle 3-12: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung (European Medicines Agency (EMA), 2019)

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Harnwegsinfektionen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine weiteren Maßnahmen
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung für Typ-1-Diabetes mellitus nur für Forxiga 5 mg: Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten/Betreuer
Nierenfunktionsstörung	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Volumenmangel	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Klinische Folgen eines erhöhten Hämatokrits	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Knochenfrakturen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Leberschäden	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Blasenkrebs	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Brustkrebs	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Prostatakrebs	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Pankreatitis	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen, als die zuvor genannten.

### 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 (AstraZeneca GmbH, 2019a).

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

Für 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 Forxiga<sup>®</sup> Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2019a) sowie der EPAR-Produktinformation.

### 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. 2019a. Fachinformation Forxiga<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.
2. AstraZeneca GmbH. 2019b. Fachinformation Forxiga<sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.
3. European Medicines Agency (EMA). 2019. Forxiga (Dapagliflozin): EPAR - Public assessment report. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1344-epar-assessment-report-variation\\_ar.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1344-epar-assessment-report-variation_ar.pdf) [Zugriff am: 22.05.2019]

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	keine	-	-

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2019) sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Forxiga® erforderlich sind.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin), Stand März 2019.