

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dapagliflozin + Metformin  
(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

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

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 03.02.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Präambel</b> .....	<b>6</b>
<b>Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
1.1. Administrative Informationen .....	10
1.2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	11
1.3. Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
1.4. Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	16
1.5. Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	19
1.6. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
1.8. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	46

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	10
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	10
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	11
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	39
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	43
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker $\leq 50$ mg/dL) unter Dapagliflozin + Metformin versus Glipizid + Metformin kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulative Anzahl Ereignisse) .....	21

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZ	AstraZeneca
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb
bzw.	beziehungsweise
Co.KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
CrCl	Kreatininclearance
DAPA	Dapagliflozin
dL	Deziliter
DPP-4i	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor
EEIG	European Economic Interest Grouping
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Glykohämoglobin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MET	Metformin
mg	Milligramm
min	Minimum
Mio.	Millionen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MWD	Mittelwertsdifferenz
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
RCT	Randomised controlled trial
s.o.	siehe oben
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Cotransporter 2
SU	Sulfonylharnstoff
T2D	Typ-2-Diabetes
UE	Unerwünschtes Ereignis
VD	Value Dossier
z.B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Präambel

Mit dem Produkt **Xigduo**<sup>®</sup> wird die Fixkombination aus dem ersten Vertreter der neuen Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren Dapagliflozin und Metformin in den deutschen Markt eingeführt. In der ersten Bewertung der Monosubstanz wurde aus formalen Gründen kein Zusatznutzen durch den GBA anerkannt. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb (AZ/BMS) sind überzeugt, mit diesem deutlich umfangreicheren Datenpaket, Kernpunkte aus den tragenden Gründen zum Beschluss für Dapagliflozin adressieren und einen Zusatznutzen für Dapagliflozin + Metformin darstellen zu können. An dieser Stelle sind die Kernaussagen übersichtsartig zusammengefasst und in den entsprechenden Abschnitten im Detail erläutert.

- Im Rahmen der Neubewertung von Dapagliflozin durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA wurde eine umfassende Analyse umfangreicher Studiendaten erstellt, welche die Beurteilung des Langzeitnutzens und der -sicherheit zulässt. Basierend darauf empfahl das wissenschaftliche Gremium der FDA am 12.12.2013 eine Zulassung von Dapagliflozin. Später folgte die FDA der vorangegangenen positiven Nutzen/Risiko Bewertung und erteilte am 8. Januar 2014 Dapagliflozin die Zulassung für die USA.
  - Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapagliflozin ist über die Zeit auf über 6.000 Patientenjahren gewachsen und damit sind 50 % mehr Patientenjahren als bei der ersten FDA-Einreichung verfügbar.
  - Es wurden keine Unterschiede bei den Gesamt-Tumorinzidenzraten gefunden. Die numerischen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Tumortypen, z.B. numerisch mehr Fälle von Blasenkrebs oder weniger Nierenkarzinome bei Patienten im Dapagliflozinarm waren alle nicht statistisch signifikant. Die umfassende Evidenz spricht nicht für einen kausalen Zusammenhang zwischen Dapagliflozin und Krebs.
  - Genital- und Harnwegsinfektionen sind identifizierte Risiken einer Dapagliflozinbehandlung. Diese, in der Intensität meist milden bis moderaten Ereignisse sind in der klinischen Praxis leicht zu diagnostizieren und können mit Standardtherapie gut behandelt werden. Harnwegsinfektionen betreffen ausschließlich den unteren Harnwegstrakt. Die Mehrheit der Patienten hatte keine wiederkehrenden Ereignisse und die Dapagliflozinbehandlung wurde nur selten abgebrochen aufgrund dieser Ereignisse.
  - Das Risiko einer Knochenfraktur unter einer zulassungskonformen Dapagliflozintherapie ist im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch die Messung der Knochendichte sowie die Knochenbildung-/Knochenresorptionsmarker ergaben keinen Unterschied zu Placebo.
  -
- Die im Juni 2013 veröffentlichte 4-Jahresauswertung der Studie D1690C0004 zeigen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Dapagliflozin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Metformin-Vortherapie in der Studie entspricht der Fachinformation von Dapagliflozin. Eine Aufdosierung von Metformin in der Monotherapie auf die maximal zugelassene Dosierung von 3000 mg vor Gabe eines weiteren Kombinationspartners ist weder in der Fachinformation von Dapagliflozin vorgesehen, noch wird sie von gängigen Leitlinien (z.B. der AkdÄ) empfohlen. Ein analoges Vorgehen wie in der vorliegenden Studie D1690C0004 wurde in verschiedenen DPP4-Studien vom GBA bereits anerkannt. Darüber hinaus werden in diesem Dossier ausschließlich Daten für die Metformindosierung von  $\geq 1700$  mg dargestellt (unter Anwendung von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosis).
- Das Studiendesign wurde im Jahr 2007 in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden in Form eines zielwertorientierten Titrationsschemas – wegen der Titrationsnotwendigkeit für Glipizid – festgelegt. Die Dapagliflozinzulassung in einer festen Dosierung basiert auf der Tatsache, dass Dapagliflozin 10 mg das beste Nutzen-Risiko-Profil aufweist. Während sich die Verträglichkeit von 2,5 mg, 5 mg bzw. 10 mg Dapagliflozin faktisch nicht unterscheidet, weist Dapagliflozin in der 10 mg Dosierung die beste Wirksamkeit auf. Eine Titration von 2,5 mg auf 10 mg stellt also den schlechtesten Fall für Dapagliflozin dar, da sich die Wirksamkeit möglicherweise nicht maximal entfalten konnte, während die Verträglichkeit gleich blieb. Die Fachinformation besagt bezüglich der Nebenwirkungen Folgendes: „Keine von Ihnen wurde als dosisabhängig befunden.“. Darüber hinaus erhielten nur 13,1 % der Studienpopulation nach der Titrationsphase von 18 Wochen nicht die 10 mg Dapagliflozin. Das heißt, dass 86,9 % der Studienpopulation mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen mit 10 mg Dapagliflozin behandelt wurden. Das sind deutlich mehr als benötigte Mindestdauer von 24 Wochen und somit ausreichend Zeit, um die Wirksamkeit, sowie die Verträglichkeit von Dapagliflozin zu beurteilen.
- Die Titrationsschritte bei Glipizid waren 5 mg, 10 mg und 20 mg. Gemäß Produktinformationen wird empfohlen für Glipizid eine Aufdosierung in Abhängigkeit vom Blutzucker normalerweise in Schritten von 2,5 oder 5 mg vorzunehmen, eine davon abweichende Aufdosierung wird aber nicht ausgeschlossen. Diese Dosierung wurde noch vor der Initiierung der Studie D1690C00004 mit der EMA abgesprochen und EMA sieht diese als adäquat an. Im Assessment Report der EMA zum Dapagliflozin-Monopräparat heißt es explizit: *“The study program is in line with the adopted EMA Guideline “Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00)” und “... in a thoroughly designed study using appropriate doses of glipizide...”*. Darüber hinaus hat die Titration des Sulfonylharnstoffs Glipizid (5 mg, 10 mg, 20 mg) nur bedingten Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien, da bereits unter der Startdosis von Glipizid (5 mg) signifikant mehr Hypoglykämien aufgetreten (15,4 % der Patienten, welche Glipizid 5 mg für 52 Wochen behielten, erlitten eine bestätigte Hypoglykämie). Aus der vergleichbaren und vom GBA akzeptierten Studien zu den DPP4-Inhibitoren Sitagliptin und Saxagliptin lässt sich ableiten, dass auch bei Verwendung der Titrationsstufe von 15 mg, Hypoglykämien unter Glipizid nicht verhindert werden können. Auch für Glipizid muss bemerkt werden, dass 34, 86 bzw. 190 Wochen nach der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Titration ausreichend Zeit darstellt, um die Wirksamkeit, sowie die Verträglichkeit von Glipizid zu beurteilen.

- Selbst bei konservativer Betrachtungsweise lassen sich über die Dauer von 4 Jahren ca. 70 % der bestätigten Hypoglykämien (Glukose <50 mg/dl) auf den unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Substanzen und nicht auf eine stärkere Blutzuckersenkung bzw. Dosierung zurückzuführen. Der Einsatz von Dapagliflozin reduziert die Anzahl der Hypoglykämien auf ein Zehntel. Minimale Dosierungsabweichungen von der Fachinformation können das Gesamtergebnis sicher nicht so maßgeblich beeinflusst haben, dass eine Nivellierung des Effekts oder gar Effektumkehr zu erwarten wäre.

In der Gesamtschau stellt AZ/BMS ein Datenpaket zur Verfügung, welches deutlich über den Anforderungen für die frühe Nutzenbewertung (vgl. Stellenwert der Zulassungsstudien laut AM-NutzenV §5 Abs. 3) liegt. Insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, für die Kombinationstherapie mit Metformin ist ein Zusatznutzen für Dapagliflozin + Metformin durch Risikoreduktion von therapieinduzierten Hypoglykämien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitbar. AZ/BMS gehen von einem fairen, ergebnisoffenen Bewertungsprozess aus und werden diesen gerne konstruktiv mitgestalten.

**Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1. Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	Dr. Claus Runge
<b>Position:</b>	Vice President RIA & Corporate Affairs
<b>Adresse:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
<b>Telefon:</b>	04103 70 8 3933
<b>Fax:</b>	04103 70 87 3933
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:Claus.Runge@astrazeneca.com">Claus.Runge@astrazeneca.com</a>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dapagliflozin + Metformin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Xigduo<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A10BD15</b>

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

**Xigduo<sup>®</sup>** ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Dapagliflozin (DAPA) und Metformin (MET). DAPA ist ein Vertreter der selektiven und reversiblen Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT)-2-Inhibitoren. Die Hemmung des SGLT-2 führt zu vermehrter Glukose-Ausscheidung über den Harn, einhergehend mit einer milden Diurese. Der Nüchtern-Blutzucker wird bereits nach 1-wöchiger Behandlung erheblich und der HbA1c-Wert langfristig gesenkt. Der insulinunabhängige Wirkmechanismus bietet Vorteile für Patienten (auch in fortgeschrittenem Krankheitsstadium), die mit bisherigen Antidiabetika nicht erfolgreich behandelt werden konnten. MET hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität.

Die Gleichwertigkeit der Fixkombination gegenüber einer freien Kombination der Monosubstanzen wurde in Bioäquivalenzstudien nachgewiesen.

Daher treffen die Vorteile der Monosubstanz DAPA in gleicher Weise auch auf die Fixkombination mit MET zu:

1. Beide Substanzen haben ein niedriges Hypoglykämie-Risiko, das sich in der Kombination der beiden Wirkstoffe nicht erhöht. Die langfristige und deutliche Blutzuckersenkung ist unabhängig von Insulinresistenz und Funktionsfähigkeit des Pankreas.
2. Darüber hinaus profitieren die Patienten von einer langfristigen Gewichtsabnahme vornehmlich durch Reduktion der Körperfettmasse, des viszeralen Fettgewebes und des subkutanen Fettgewebes.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

3. Des Weiteren steigert Dapagliflozin aufgrund des Wirkmechanismus die Diurese, verbunden mit einer mäßigen Blutdrucksenkung, die bei Patienten mit hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann.

Viele der derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika (OAD) wirken insulinabhängig, bringen häufig erhöhte Hypoglykämiegefahr mit sich und haben meist nur auf einzelne metabolische Parameter einen günstigen Einfluss. Damit unterscheidet sich Xigduo<sup>®</sup> deutlich von anderen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes (T2D) zur Verfügung stehenden Therapien.

### 1.3. Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Xigduo<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>• in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)</li> <li>• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</li> </ul>	16.01.2014	A, B bzw. C*
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Kodierung A: Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin</p> <p>Kodierung B: Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin</p> <p>Kodierung C: Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</p> <p>*In den Tragenden Gründen des G-BA zu Forxiga<sup>®</sup>, wird darauf verwiesen, dass auch Daten zur Kombination mit GLP-1 und für die orale Dreifachtherapie darzustellen sind. AZ/BMS legt Informationen zu diesen Kombinationen im Xigduo<sup>®</sup> Dossier bei, ungeachtet dessen, ob es hierfür Studien gibt und ungeachtet dessen, ob diese Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon durch eine Zulassungsbehörde bewertet worden sind.</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Keine weiteren Anwendungsgebiete	Nicht zutreffend

#### 1.4. Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET allein</b>	<b>MET + Sulfonylharnstoff (SU)</b>
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin</b>	<b>MET + Humaninsulin</b>
C*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	<b>MET + Humaninsulin</b>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

\*In den Tragenden Gründen des G-BA zu Forxiga<sup>®</sup>, wird darauf verwiesen, dass auch Daten zur Kombination mit GLP-1 und für die orale Dreifachtherapie darzustellen sind. AZ/BMS legt Informationen zu diesen Kombinationen im Xigduo<sup>®</sup> Dossier bei, ungeachtet dessen, ob es hierfür Studien gibt und ungeachtet dessen, ob diese Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon durch eine Zulassungsbehörde bewertet worden sind.

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

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) stattgefunden. Da auf die Entscheidungen aus Gesprächen anderer Verfahren zurückgegriffen werden kann, gestalten sich die zVT wie folgt:

**Kodierung A - Kombinationstherapie DAPA + MET allein (zVT = MET+SU):**

Bei der Wahl der Vergleichstherapie wird sich an den Ergebnissen der Beratungsgespräche mit dem G-BA für Dapagliflozin und Saxagliptin + Metformin orientiert.

Der G-BA begründet die Wahl der zVT im Beschluss zum DAPA-Monopräparat (Forxiga<sup>®</sup>) und der Fixkombination Saxagliptin + MET (Komboglyze<sup>®</sup>) wie folgt: „...dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Fixkombinationstherapie DAPA + MET allein ist somit **SU + MET**.

Der Vergleich wird auf der Basis der Zulassungsstudie mit dem SU Glipizid durchgeführt und daraus der Zusatznutzen für die Fixkombination abgeleitet.

Glipizid hat zurzeit keine Zulassung in Deutschland. Der G-BA vermerkt in den Tragenden Gründen zu Saxagliptin + MET: „Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimепirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Im Therapiehinweis zum Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid im Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid als gleichermaßen geeignet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen werden kann. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.“

**Kodierung B - Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin**

**(zVT = MET+Humaninsulin):**

Bei der Wahl der Vergleichstherapie wird sich an den Ergebnissen zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA für DAPA und Saxagliptin + MET orientiert.

Der G-BA begründet die Wahl der zVT im Beschluss zum DAPA-Monopräparat (Forxiga<sup>®</sup>) und der Fixkombination Saxagliptin + MET (Komboglyze<sup>®</sup>) wie folgt: „Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der

---

*Dapagliflozin + Metformin*

*(XigduoP<sup>®</sup> P 5 mg/850 mg Filmtabletten /*

*XigduoP<sup>®</sup> P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.“

Demnach ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Kombination DAPA + MET mit Insulin: **MET + Humaninsulin**.

**Kodierung C - Kombinationstherapie DAPA + MET mit zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) (zVT = MET+Humaninsulin):**

Es hat kein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden.

Analog zur Einstufung des G-BA aus dem Beratungsgespräch zum Wirkstoff Saxagliptin am 20.12.2011 und wenn dem Grundsatz gefolgt wird, dass bei mehreren Alternativen vorrangig die wirtschaftlichste Therapie zu wählen ist, dann gilt in der Kombinationstherapie DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (=Triple Therapie) (außer Insulin) die Kombinationstherapie mit **MET + Humaninsulin** als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

### 1.5. Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

#### **Kodierung A – Kombinationstherapie DAPA + MET allein**

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf dem direkten Vergleich der Teilpopulation, erwachsene Patienten (<75 Jahre) mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estimated Glomerular Filtration Rate) bzw. einer Kreatinin-clearance  $\geq 60$  mL/min, die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden und welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg MET in Kombination mit 10 mg DAPA täglich bzw. SU erhalten hat. Diese Teilpopulation einer Phase-III-RCT (D1690C00004) wurde für die Zeitpunkte Woche 52, 2 und 4 Jahre zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewertet (=Zielpopulation: erwachsene Patienten (<75 Jahre) mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estimated Glomerular Filtration Rate) bzw. einer Kreatinin-clearance  $\geq 60$  mL/min, die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden).

1. Die Zulassungsstudie D1690C004 ist für die Nutzenbewertung geeignet, da:
  - a. Das Design mit der EMA vor Studienbeginn abgestimmt wurde
  - b. EMA das Design explizit als adäquat gewertet und bei der Erteilung der Zulassung berücksichtigt hat.
  - c. Die Zulassungsstudien bei der frühen Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollen (vgl. AM-NutzenVO §5 Abs. 3)
  - d. Zur Metformin- Dosierung:
    - Ausschließlich Patienten mit einer Dosierung von  $\geq 1700$  mg Metformin gingen in diese Auswertung ein
    - Dapagliflozin-Fachinformation fordert KEINE regelhafte Aufdosierung von Metformin
    - Maximal Zugelassene Dosierung von MET in vielen Ländern (z.B. USA) ist 2.550 mg tgl.
    - AkdÄ empfiehlt Metformin nur bis zu einer Maximaldosis von 2.550 mg
    - In früheren Nutzenbewertungen wurden MET Dosierungen von  $\geq 1.500$  mg als eine adäquate Annäherung auf die maximal tolerierbare Dosierung akzeptiert

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- e. Zur Dapagliflozin-Dosierung:
- Die Verträglichkeit ist nicht Dosisabhängig von Dapagliflozin 2,5 mg, 5 mg und 10 mg
  - 10 mg Dapagliflozin weist die beste Wirksamkeit auf (im vg. zu 2,5 und 5 mg)
  - Somit die Titration von Dapagliflozin den ungünstigsten Fall für Dapagliflozin darstellt
  - 86,9 % der Studienpopulation erhielten nach der Titrationsphase 10 mg.
  - Patienten erhielten mindestens 34, 86 bzw. 190 Wochen 10 mg Dapagliflozin
- f. Zur Glipizid-Dosierung:
- statistisch signifikant mehr Patienten, welche Glipizid 5 mg für 52 Wochen behielten, erlitten bestätigte Hypoglykämie.
  - aus dem Verfahren zu Saxagliptin und Sitagliptin gibt es die Erkenntnis, dass auch bei Verwendung dieser Titrationsstufe (15 mg) Hypoglykämien unter Glipizid nicht verhindert werden können

Die Ergebnisse für die Zulassungspopulation sind im Einzelnen:

Das **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle**, gemessen am HbA1c, unterschied sich nicht signifikant. Beide Behandlungen konnten den HbA1c effektiv und klinisch relevant (HbA1c-Reduktion > 0,5 %) senken (MWD [95 %-KI]: 0,04 [-0,13; 0,21] 52 Wochen / -0,12 [-0,16; 0,19] 2 Jahre / -0,07 [-0,34; 0,21] 4 Jahre). Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle waren nach 52 Wochen statistisch signifikant häufiger in der Vergleichsgruppe (OR [95 %-KI]: 0,09 [0,01; 0,72]). Nach 2 bzw. 4 Jahren (OR [95 %-KI]: 0,81 [0,50; 1,31] / 0,86 [0,58; 1,28]) bestand kein signifikanter Unterschied mehr.

DAPA + MET-behandelte Patienten hatten signifikant weniger **Hypoglykämien** (OR [95 %-KI]: 0,04 [0,01; 0,08]) 52 Wochen / 0,04 [0,02; 0,09] 2 Jahre / 0,04 [0,02; 0,07] 4 Jahre), bestätigte symptomatische Hypoglykämien (*Cut-off*: 50 mg/dL) (OR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,24] 52 Wochen / 0,05 [0,01; 0,20] 2 Jahre / 0,04 [0,01; 0,16] 4Jahre) und keine schweren Hypoglykämien oder Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie, wohingegen 1 % der MET + SU-behandelten Patienten schwere Hypoglykämien hatten und 5 dieser Patienten (2,6 %) die Studie aufgrund einer Hypoglykämie abbrachen. Wie der stetig ansteigende Kurvenverlauf der Ereignisse bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dL) in der Studie D1690C00004 bis 4 Jahren illustriert, traten Hypoglykämien unter Glipizid + Metformin im gesamten Zeitverlauf um ein Vielfaches häufiger auf als unter Dapagliflozin + Metformin (Abbildung 1). Unter Glipizid + Metformin traten circa 30 % der bestätigten Hypoglykämien zwischen Woche 9 und Woche 34 auf. Zu diesen Zeitpunkten war eine Nicht-Unterlegenheit von Dapagliflozin versus Glipizid in HbA1c Senkung, gem. aktueller EMA Vorgaben nicht nachweisbar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

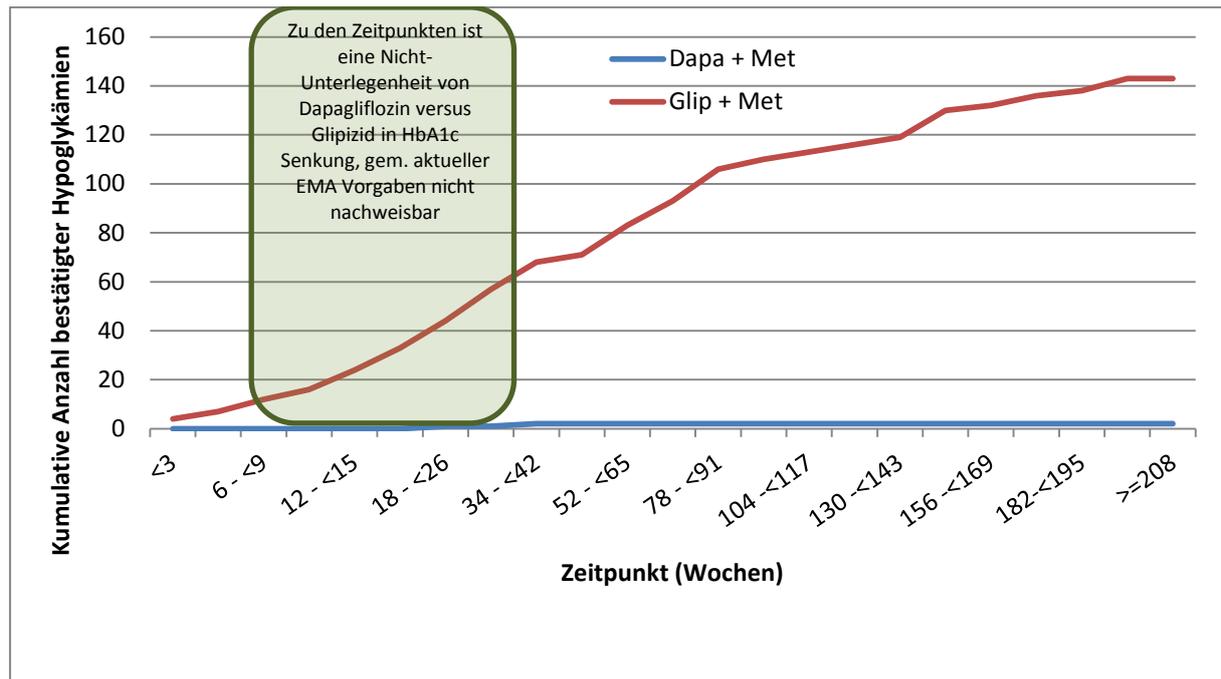


Abbildung 1: Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dL) unter Dapagliflozin + Metformin versus Glipizid + Metformin kumulativ im Zeitverlauf der Studie D1690C00004 bis 208 Wochen (kumulative Anzahl Ereignisse)

Hinsichtlich der **Gewichtsveränderung** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DAPA + MET (MWD [95 %-KI] kg: -4,96[- [-5,70; -4,22] 52 Wochen / -5,33 [-6,35; -4,30] 2 Jahre / -4,92 [-6,33; -3,50] 4 Jahre). Der Patientenanteil mit einer **Gewichtsreduktion** von mindestens 5 % war auch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (OR [95 %-KI]: 18,82 [7,38; 47,98] 52 Wochen / 10,21 [3,95; 26,41] 2 Jahre / 5,45 [2,21; 13,41] 4 Jahre). Der Patientenanteil mit einer **Gewichtszunahme** von mindestens 5 % war von Woche 52 bis 4 Jahre durchgehend signifikant zulasten der Vergleichsgruppe MET + SU (Woche 52 / 2 Jahre / 4 Jahre OR [95 %-KI]: 0,18 [0,062; 0,55] / 0,05 [0,01; 0,37] / 0,05 [0,01; 0,42]).

Patienten unter DAPA + MET hatten nach 52 Wochen eine statistisch signifikante **Blutdrucksenkung** (MWD [95 %-KI] mmHg, systolisch: -7,3 [-9,5; -5,1] / diastolisch: -1,6 [-3,1; -0,1]). Im weiteren Studienverlauf war die Reduktion des systolischen Blutdrucks weiterhin signifikant größer als in der Vergleichsgruppe (MWD [95 %-KI] mmHg: -5,13 [-8,10; -2,16] 2 Jahre / -5,97 [-9,08; -2,86] 4 Jahre). Der diastolische Blutdruck wies diesen Trend ebenfalls auf, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Für den Endpunkt „**Therapiezufriedenheit**“ ergab sich kein signifikanter Unterschied.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Gesamtrate **unerwünschter Ereignisse**, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abbrachen unterschieden sich nicht. Zwischen den Behandlungsoptionen fanden sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede in der insgesamt geringen Anzahl der Todesfälle und in der Anzahl der **kardialen Ereignisse und Erkrankungen des Nervensystems**. Anzeichen **für Genital- oder Harnwegsinfektionen** traten signifikant häufiger unter DAPA + MET auf. Diese waren mild oder moderat im Verlauf und konnten mit einer Standardantimykotischen bzw. –antibiotischen Therapie (z. B. Gabe oraler Antibiotika) behandelt werden. Da die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (ohne nicht-schwerwiegende Hypoglykämien) sich zwischen den Armen nicht unterscheidet, erlitten Patienten unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoff + Metformin andere unerwünschte Ereignisse häufiger als unter Dapagliflozin + Metformin, sodass daraus kein zusätzlicher Schaden entsteht.

**Kodierung B - Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin:**

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen basieren auf dem direkten Vergleich der Teilpopulation, erwachsene Patienten (<75 Jahre) mit einer  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (*estimated Glomerular Filtration Rate*) bzw. einer Kreatinin-clearance  $\geq 60 \text{ mL/min}$ , die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden und welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700 \text{ mg MET}$  täglich in Kombination mit  $10 \text{ mg DAPA}$  in Kombination mit Insulin erhalten hat im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin + MET. Diese Teilpopulationen der Studie D1690C00006 (S006) bzw. der gepoolten Daten der Studien D1690C00018 und D1690C00019 (S018/019) wurden für die Zeitpunkte 24, 48/52 Wochen und 2 Jahre zum Zweck dieser Nutzenbewertung *post-hoc* ausgewertet (=Zielpopulation: erwachsene Patienten (<75 Jahre) mit einer  $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (*estimated Glomerular Filtration Rate*) bzw. einer Kreatinin-clearance  $\geq 60 \text{ mL/min}$ , die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden). Die Patienten mit Insulindosiserhöhung wurden explizit mit berücksichtigt, sodass ein Vergleich zu einer Insulindosisanpassung erfolgt.

Die Ergebnisse sind, wenn nicht anders ausgewiesen signifikant, ausschließlich für den letzten Messzeitpunkt (2 Jahre) und für die Patienten inklusiver Insulindosiserhöhung angegeben.

Das **Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)** war in der S006 zu allen Zeitpunkten signifikant zugunsten von Insulin + MET + DAPA (MWD [95 %-KI] %: -0,49 [-0,81; -0,16]). In den S018/019 waren die Unterschiede zur Woche 24 und 52 signifikant (MWD [95 %-KI] -0,43 % [-0,64; -0,22] nach 24 Wochen; -0,51 % [-0,75; -0,26] nach 52 Wochen). Nach 2 Jahren ergab sich ein numerischer Unterschied zugunsten der Kombination mit DAPA (MWD [95 %-KI] %: -0,36 [-0,79; 0,08]). Die Anzahl der Patienten, die aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle abbrachen oder aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Insulindosiserhöhung erhielten, war in der mit Insulin + MET + DAPA-behandelten Patientengruppe zu allen Erhebungszeitpunkten geringer als in der Vergleichsgruppe (S006: signifikant zum Zeitpunkt 48 Wochen, S018/019: zu allen Zeitpunkten signifikant) (OR

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[95 %-KI]: S006: 0,30 [0,12; 0,77] nach 48 Wochen; 0,52 [0,23; 1,16] nach 2 Jahren/  
S018/019: 0,36 [0,21; 0,62] nach 2 Jahren).

Die Häufigkeit bestätigter symptomatischer **Hypoglykämien** (*Cut-off*: Blutzucker 50 mg/dL) war in beiden Behandlungsgruppen in allen Studien und zu allen Zeitpunkten vergleichbar (OR [95 %-KI]: S006: 0,87 [0,37; 2,02]) / S018/019: 0,85 [0,42; 1,72]). In beiden Studienarmen der betrachteten Studien gab es keine schweren Hypoglykämien und Abbrüche aufgrund von Hypoglykämien.

Bei der Betrachtung des Endpunktes **Gewichtsveränderung** konnte sowohl in S006 und S018/019 bereits nach 24 Wochen eine signifikante Gewichtsreduktion zugunsten von Insulin + MET + DAPA gegenüber der zVT nachgewiesen werden, welche zu allen Erhebungszeitpunkten signifikant blieb und mit längerer Studiendauer zunahm (MWD [95 %-KI] kg: S006: -2,38 [-4,38; -0,38] / S018/019: -2,53 [-4,05; -1,02]).

Hinsichtlich des Endpunktes **Blutdrucksenkung** zeigte sich für den systolischen Blutdruck in den S018/019 nach 24 und 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede, sowie nach 2 Jahren ein numerischer Unterschied und in der S006 nach Woche 48 und 2 Jahren eine numerisch stärkere Senkung verglichen mit der zVT (MWD [95 %-KI] mmHg: S006: -0,69 [-6,56; 5,18] / S018/019: -4,50 [-7,69; -1,31] nach 24 Wochen; -3,82 [-7,01; -0,64] nach 52 Wochen; -2,34 [-8,13; 3,45] nach 2 Jahren). Der diastolische Blutdruck wurde in der S006 in Woche 48 numerisch stärker und in den S018/019 in Woche 24 signifikant bzw. in Woche 52 numerisch stärker unter Insulin + MET +DAPA gesenkt. Nach 1 Jahr war in S018/019 der diastolische Blutdruck signifikant stärker unter der zVT reduziert (MWD [95 %-KI] mmHg: S006: 2,27 [-5,02; 0,47] nach 48 Wochen; 0,91 [-2,05; 3,86] nach 2 Jahren/ S018/019: 2,60 [-4,60; -0,60] nach 24 Wochen; -1,64 [-3,71; 0,42] nach 52 Wochen; 3,06 [0,16; 5,97] nach 2 Jahren).

Die **Veränderung der täglichen Insulindosis** war zu allen Zeitpunkten numerisch zugunsten einer Behandlung mit Insulin + MET + DAPA und wurde mit längerer Studiendauer größer (MWD [95 %-KI] IE S006: -8,79 [-19,80; 2,22] / S018/019: -0,15 [-1,92; 1,62]). Auch die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion der täglichen Insulindosis  $\geq 10$  % war gegenüber der zVT in der S006 zu allen Zeitpunkten und in den S018/019 nach 24 Wochen numerisch größer in der Insulin + MET + DAPA-Gruppe (OR [95 %-KI] IU: S006: 2,78 [0,70; 11,07] / S018/019: 0,97 [0,13; 7,03]).

Bezüglich der Gesamtrate der **unerwünschten Ereignisse**, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, der Anzeichen für Genitalinfektionen und der **kardialen bzw. zerebralen Ereignisse** gab es über den gesamten Zeitverlauf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab keine Todesfälle. In Woche 48 und nach 2 Jahren gab es einen signifikanten Unterschied (S006) im Unterpunkt „**Anzeichen für Harnwegsinfektionen**“ (OR [95 %-KI]: 10,10 [1,24; 82,62]).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Kodierung C - Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin):**

Es konnte **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT MET+Insulin abgeleitet werden.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET allein</b>	Ja*
B*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin</b>	Ja*
C*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * Für Patienten-Untergruppen, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, bzw. eine Insulindosiserhöhung vermieden werden soll, ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht

quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### **Grundlagen zur Bewertung des Zusatznutzens**

Im Folgenden werden die in den Zulassungsstudien gewählten Endpunkte näher charakterisiert und deren Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nach §35a SGB V zusammenfassend begründet.

Gemäß relevanter aktueller Therapieleitlinien (z. B. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) des Typ-2-Diabetes, Konsensuspapier der *European Association for the Study of Diabetes / American Diabetes Association*) sind wichtige Therapieziele einer antihyperglykämischen Behandlung eine individuelle Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr. Der HbA1c-Wert dient als langfristiger Stoffwechselfparameter für die Höhe der Plasmaglukose über einen längeren Zeitraum. T2D ist eine multifaktorielle Erkrankung, sodass die Blutzuckersenkung nicht das alleinige Therapieziel ist. Zusätzlich sind gemäß den Leitlinien die Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichts und des Blutdrucks wichtig. Während der HbA1c-Wert mit den mikrovaskulären Langzeitschäden korreliert, ist das makrovaskuläre Risiko multifaktoriell bedingt. Dabei wirken die einzelnen Risikofaktoren additiv auf den Verlauf, und makro- und mikrovaskuläre Schäden verstärken sich wechselseitig. Das kardiovaskuläre Risiko kann durch eine konsequente multifaktorielle Therapie gesenkt werden. Viele der derzeit verfügbaren OAD wirken insulinabhängig und beeinflussen einzelne metabolische Parameter (z. B. Gewicht) ungünstig.

### **Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr:**

Bei vielen Konstellationen können die Patienten mit T2D einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt sein (z. B. bei Anwendung bestimmter Medikamente, höherem Alter, unregelmäßiger Lebensweise, etc.). Mehrere große Studien wie VADT und ACCORD ergaben, dass Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Episoden darstellen, die auch zum Tod führen können. Bei bestimmten Berufsgruppen (z.B. LKW Fahrer oder Personen, die in großer Höhe arbeiten) können Unterzuckerungen nicht nur zur Eigen- sondern auch zur Gefährdung anderer Personen führen. Des Weiteren sind z. B auch allein lebende Senioren speziell hypoglykämiegefährdet. Die Gefahr von Hypoglykämien beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit und kann sogar zum Entzug der Fahrerlaubnis führen. Für die Erlaubnis zum Führen eines Fahrzeuges wird aus juristischer Perspektive eine stabile Diabeteseinstellung ohne Hypoglykämien vorausgesetzt. Aus diesem Grund kann die Therapie mit einem Sulfonylharnstoff regelhaft zur Notwendigkeit von Fahrverboten mit entsprechenden Konsequenzen für Mobilität und Berufstätigkeit der Patienten führen. Aufgrund des gesteigerten Hypoglykämierisikos kann ferner eine regelmäßige Blutzucker-Selbstkontrolle angezeigt sein, was eine entsprechende Belastung für den Patienten und auch einen Anstieg der Therapie-assoziierten Kosten bedeutet. Nicht zuletzt führen schwere Hypoglykämien regelhaft zu Hospitalisierung und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems. Die Patientenrelevanz

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

ist hier somit durch den Einfluss auf die krankheitsbedingte Morbidität (weniger zu erwartende mikrovaskuläre Langzeitschäden in Folge einer HbA1c-Reduktion) unter Vermeidung relevanter Nebenwirkungen und deren Folgen (kardiovaskulärer Episoden, Unfälle durch Hypoglykämien) gegeben.

**Gewichtsreduktion und Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme:**

Adipositas (Fettleibigkeit) wie auch Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie erhöhen die Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D beiträgt, was eine zusätzliche Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zur Folge hat. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine BMI-Zunahme ausgehend von einem Wert von 30 kg/m<sup>2</sup> mit höherer Mortalität assoziiert ist (U-förmige Mortalitätskurve bei Typ-2-Diabetikern). Gewichtsreduktion bildet daher zusammen mit Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität die Grundlage der Diabetestherapie. Die Patientenrelevanz ist somit durch eine Verringerung der Folgekomplikationen gegeben. Insulin und SU führen zu Gewichtszunahme. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme steht der Erreichung des Therapieziels, einer Verringerung der Folgekomplikationen durch Gewichtsreduktion, - entgegen. Des Weiteren kann eine therapiebedingte Gewichtszunahme die Patienten in ihrem Bemühen, ihre Lebensweise nachhaltig umzustellen, demotivieren. Die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zeigen, dass Patienten klare Präferenzen für eine Therapie ohne Gewichtserhöhung haben. Eine direkte Patientenrelevanz ist somit durch Vermeidung relevanter Nebenwirkungen gegeben.

**Blutdrucksenkung:**

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

**Ausblick**

DAPA führt insulinunabhängig, über vermehrte Glukoseausscheidung, zu Kalorienentzug und zu anhaltender Blutzucker- und Gewichtsreduktion. Zusammen mit der zusätzlichen Blutdrucksenkung weist DAPA damit ein Wirkprofil auf, welches das kardiovaskuläre Risiko senken sollte. In einer Meta-Analyse kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) aller Phase-IIb/III-Studien, welche verblindet unabhängig adjudiziert wurden, zeigt sich ein positiver Trend für DAPA. Darüber hinaus führt BMS/AZ derzeit eine Langzeitstudie durch, um den kardiovaskulären Nutzen sowie das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Dapagliflozin zu untersuchen. Momentan läuft die Rekrutierung für diese multizentrische RCT mit über 17.000 Patienten (DECLARE-TIMI 58); erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

**Hinweis:** Im Folgenden werden zur Beschreibung des Zusatznutzens von DAPA + MET im Hinblick auf dessen Wahrscheinlichkeit in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (v4.1)

---

*Dapagliflozin + Metformin**(XigduoP® P 5 mg/850 mg Filmtabletten /**XigduoP® P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Begrifflichkeiten „Beleg“, „Hinweis“ und „Anhaltspunkt“ verwendet. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die im IQWiG-Methodenpapier (v4.1) vorgeschlagenen Vorgehensweise.

**Kodierung A - Kombinationstherapie DAPA + MET allein**

In dieser Nutzenbewertung zeigt sich mit der Evidenzstufe 1b und der hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotenzial, hohe methodische Qualität), dass eine Therapie mit der Fixkombination DAPA + MET (Xigduo®) klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur zVT SU + MET bietet. Bei der Untersuchung des Zusatznutzens fand die Teilpopulation Berücksichtigung, welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg MET täglich in Kombination mit 10 mg DAPA täglich bzw. SU erhalten hat. Im Laufe des Zulassungsprozesses wurde für DAPA eine Population, die nur erwachsene Patienten (<75 Jahre) mit einer  $eGFR \geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (*estimated Glomerular Filtration Rate*) bzw. einer Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min, die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden, empfohlen. Diese Präzisierung wurde auch für die Zielpopulation zur Bewertung von DAPA + MET übernommen. Die Untersuchung der Subpopulation schmälert die Evidenzstufe nicht.

Die durchgeführten *post-hoc*-Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen basieren auf den Vorgaben des Methodenpapiers zur Nutzenbewertung des IQWiG. Für die Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle“ und „Hypoglykämien“, „Gewichtsveränderung“ und „Blutdrucksenkung“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- bei gleichzeitiger effektiver Blutzuckerkontrolle die Hypoglykämierate unter Metformin+Dapagliflozin statistisch signifikant niedriger (OR [95 %-KI]: 0,04 [0,02; 0,07] nach 4 Jahren) ist. Die adäquate Langzeitblutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Hypoglykämie-Vermeidung ist eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen durch Metformin+Dapagliflozin, sodass sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.
- Metformin+Dapagliflozin eine für den Patienten relevante (MWD ca. 5 kg) und im Vergleich zur zVT signifikant größere Gewichtsreduktion bewirkt (v. a. durch Reduktion von Körperfettmasse, viszeralem und subkutanem Fettgewebe). Die nachhaltige Gewichtsreduktion unter Metformin+Dapagliflozin stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar und trägt zur erfolgreichen Diabetestherapie bei. Auch durch das bedeutsam häufigere Auftreten klinisch relevanter Gewichtsreduktionen (>5 %) ergibt sich für Metformin+Dapagliflozin ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- der systolische Blutdruck unter Metformin+Dapagliflozin stärker gesenkt wird, was eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome darstellt, sodass sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ergibt.

In der Studie D1690C00004 zeigte sich unter der zVT SU + MET eine deutlich erhöhte Hypoglykämierate. Unwahrscheinlich ist, dass die gewählten Glipizid-Titrationsschritte für

---

*Dapagliflozin + Metformin*

(Xigduo® P 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo® P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

alle vermehrt auftretenden Hypoglykämien verantwortlich sind; vielmehr sind diese durch den Einfluss von Sulfonylharnstoffen auf die Blutglukose-unabhängige Insulinfreisetzung erklärbar. Sowohl bei Patienten welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten, als auch bei Patienten welche auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden (aber bei der ersten Visite nach der Aufdosierung auf 20 mg einen Nüchternblutzuckers über 110 mg/dL zeigten) traten zu allen drei Zeitpunkten bei signifikant mehr Patienten bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf als bei den Patienten, welche Dapagliflozin + Metformin erhielten. Daraus lässt sich schließen, dass Hypoglykämien schon bei niedrigsten Glipizid-Dosierungen auftraten und nicht unbedingt durch weitere Auftitration bedingt waren. Dies wird dadurch untermauert, dass der Nüchternblutzucker der betrachteten Patientengruppe, die bis auf 20 mg Glipizid auftitriert wurden, bei der ersten Visite nach Auftitration weiterhin bei  $\geq 110$  mg/dL lag und diese damit zu diesem Zeitpunkt weiterhin eine unzureichende glykämische Kontrolle aufwiesen. Eine vorsichtiger Dosistitration auf zunächst 15 mg Glipizid hätte somit bei diesen Patienten voraussichtlich nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der glykämischen Kontrolle geführt. Aus dem Verfahren zu Saxagliptin sowie Sitagliptin ergibt sich die Erkenntnis, dass auch bei Verwendung der 15 mg Titrationsstufe für Glipizid Hypoglykämien unter Glipizid nicht verhindert werden können.

Obwohl eine DAPA-Titration und eine Behandlung mit einer Dosis  $< 10$  mg täglich für die Fixkombination DAPA + MET gemäß Zulassung nicht vorgesehen ist, erfolgte in Absprache mit den Zulassungsbehörden die Auftitration der DAPA-Dosis zur Nachahmung der notwendigen Glipizid-Aufdosierung (Schaffung vergleichbarer Bedingungen für beide Substanzen). Die angewandte Aufdosierung ermöglicht einen fairen HbA1c-Vergleich und einen robusten Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in der HbA1c-Senkung von DAPA gegen eine optimierte Dosierung von Glipizid. Die DAPA-Titration stellt damit den ungünstigsten Fall für den Nachweis eines Zusatznutzens von DAPA + MET dar. Da die Verträglichkeit von DAPA nachweislich nicht dosisabhängig ist, wird durch eine geringere Dosis als 10 mg keine bessere Verträglichkeit gewonnen.

Insgesamt wurde das Design der Studie von der EMA explizit als adäquat beurteilt und die Dosistitration beider Substanzen somit als angemessen angesehen.

Die Begründung für die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird in Modul 4A, Abschnitt 4.4.1. ausführlich diskutiert.

Durch den von Insulin sowie der Funktion der Pankreaszellen unabhängigen Wirkmechanismus senkt DAPA + MET konzentrationsabhängig den Blutzucker, ohne von einer Insulinresistenz beeinträchtigt zu werden. Dieser Wirkmechanismus bietet mehrere Vorteile für den Patienten (auch bei langer Erkrankungsdauer):

- Signifikante Vermeidung von Hypoglykämien bei effektiver Blutzuckerkontrolle
- Langanhaltende und klinisch relevante HbA1c-Senkung
- Signifikante und klinisch relevante Gewichtsreduktion

- Signifikant stärkere Senkung des systolischen Blutdruckes

Die Behandlung mit der Kombinationstherapie DAPA + MET bietet auch noch nach vier Jahren eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche blutzuckersenkende Therapie mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis und einem geringem Risiko für die belastenden und potenziell lebensgefährlichen Hypoglykämien. Die im Gegensatz zur Behandlung mit SU + MET langanhaltende effektive Blutzuckerkontrolle belegt, dass DAPA + MET unabhängig von der Erkrankungsdauer und damit unabhängig vom fortschreitenden Funktionsverlust der pankreatischen Inselzellen wirken kann.

Die Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, kardialer sowie zerebraler Ereignisse und Todesfälle unterschied sich in den beiden Behandlungsarmen der Zielpopulation nicht. Die unter DAPA + MET vermehrt auftretenden Anzeichen für Genital- und Harnwegsinfektionen waren größtenteils mild und moderat und Patienten sprachen auf eine Standardtherapie an.

Die Behandlung mit Xigduo<sup>®</sup> ist ein einfach zu handhabendes Therapieregime, welches zur Verbesserung der Therapie-Adhärenz führen kann. Im Gegensatz zu SU ist keine fortlaufende Dosisanpassung im Laufe der Behandlung notwendig, womit auch die damit verbundenen Blut- und Harnzuckermessungen sowie Arztbesuche bei einer Therapie mit Xigduo<sup>®</sup> entfallen. Darüber hinaus leiden die meisten Typ-2-Diabetiker unter weiteren Komorbiditäten und müssen auch viele andere Arzneimittel einnehmen. Für die meisten dieser anderen Arzneimittel zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Dapagliflozin+Metformin.

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Zielpopulation ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Kombination von 10 mg DAPA mit  $\geq 1700$  mg Metformin täglich gegenüber der zVT MET+SU.

#### **Kodierung B - Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin:**

Der Zusatznutzen der Kombinationsbehandlung DAPA + MET mit Insulin wurde anhand von drei randomisierter Vergleichsstudien (Evidenzstufe 1b) nachgewiesen. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die Teilpopulation berücksichtigt, welche nur erwachsene Patienten (<75 Jahre) betrachtet mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (*estimated Glomerular Filtration Rate*) bzw. einer Kreatinin-clearance  $\geq 60$  mL/min, die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden und die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg MET täglich in Kombination mit 10 mg DAPA und Humaninsulin bzw. nur in Kombination mit Humaninsulin erhalten hat. Die Begründung für die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird in Modul 4B, Abschnitt 4.4.1. ausführlich diskutiert. Die Untersuchung der Subpopulation schmälert die Evidenzstufe nicht.

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

---

*Dapagliflozin + Metformin*  
(Xigduo<sup>®</sup>P 5 mg/850 mg Filmtabletten /  
Xigduo<sup>®</sup>P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- unter DAPA + MET mit Insulin das Gewicht stärker reduziert wird als unter der zVT. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome bzw. eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
- unter DAPA + MET mit Insulin der systolische Blutdruck stärker reduziert wird als unter der zVT, wodurch ein Teil der individualisierten Therapieziele – die Senkung des kardiovaskulären Risikos erreicht wird. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zu den anderen Endpunkten lässt sich für DAPA + MET mit Insulin kein Zusatznutzen ableiten. Trotz des häufigeren Auftretens von Anzeichen für Harnwegsinfektionen liegt kein erhöhter Gesamtschaden vor, da sich die Gesamtrate der UE nicht unterscheidet.

Patienten, bei denen eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll, können mit DAPA + MET mit Insulin eine zweckmäßige alternative orale Behandlung erhalten.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

**Kodierung C - Kombinationstherapie DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin):**

Es konnte kein Zusatznutzen gegenüber der zVT Metformin+Insulin abgeleitet werden.

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

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

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

### **Anwendungsgebiet A:**

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

### **Anwendungsgebiet B:**

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

### **Anwendungsgebiet C:**

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.

In allen Anwendungsgebieten wurden unter Beachtung der Angaben in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) die Zielpopulationen auf erwachsene Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bzw. einer Kreatininclearance  $\geq 60$  mL/min, die  $< 75$  Jahre alt sind, die nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden und welche die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo<sup>®</sup> erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1700$  mg MET täglich in Kombination mit 10 mg DAPA täglich erhalten hat, eingeschränkt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Deutschland leben derzeit ca. 5,5 Mio. Patienten mit T2D. Die Prävalenz ist ansteigend und eine Tendenzumkehr erscheint unwahrscheinlich. Diabetes ist mit multiplen Begleit- und Folgeerkrankungen eine der kostenintensivsten chronischen Krankheiten. Die Betroffenen weisen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Diabetes ist heute eine der wichtigsten Ursachen für terminales Nierenversagen, Nierenersatztherapie und vaskulär bedingte Fußamputationen bzw. Erblindungen. Damit ist T2D eine besondere Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen der bislang zur Verfügung stehenden blutzuckersenkenden Arzneimittel sind Hypoglykämien, die im Extremfall zum Tode führen können (unter SU, Gliniden, Insulin), Gewichtszunahmen, welche die Insulinresistenz und das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und sich negativ auf die Patientenmotivation auswirken (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen) sowie gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu Therapieabbrüchen führen können (unter MET, Alpha-Glucosidasehemmern oder GLP-1-Rezeptoragonisten). Neuere Wirkstoffe wie DPP-4-Inhibitoren (DPP-4i) sind diesbezüglich deutlich verträglicher, greifen aber auch über Insulin in den Glukosestoffwechsel ein.

Die Blutzuckersenkung ist bei einer multifaktoriellen Erkrankung wie T2D nicht das alleinige Therapieziel. Die Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichtes und des Blutdruckes sind zusätzlich zur glykämischen Kontrolle wichtig für die Prävention makrovaskulärer und mikrovaskulärer Komplikationen.

DAPA ist ein Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus, welches den Blutzuckerspiegel Insulin-unabhängig senkt und zum Kalorienverlust führt, ohne die Gegenmechanismen für eine Unterzuckerung zu beeinflussen und damit selbst ein niedriges Hypoglykämiepotenzial aufweist. Gleichzeitig sind eine Gewichtsabnahme sowie eine Blutdrucksenkung als positive Nebeneffekte festzustellen. DAPA stellt damit eine sinnvolle Ergänzung des T2D-Therapieangebotes dar:

- Im Anwendungsgebiet A wurde SU + MET als zVT gewählt. Neben den zuvor bereits beschriebenen Nebenwirkungen zeigen SU einen vergleichsweise schnellen Wirkverlust. Bei bestehender Kontraindikation oder wenn die Vorgeschichte für ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko spricht, das ggf. zusätzlich mit erhöhten Gefahren für den Patienten oder für andere verbunden ist, oder wenn eine Gewichtszunahme

---

*Dapagliflozin + Metformin*

*(XigduoP® P 5 mg/850 mg Filmtabletten /*

*XigduoP® P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vermieden werden soll, muss schon heute auf therapeutische Alternativen ausgewichen werden. Gemäß den im Dossier präsentierten realen Verordnungszahlen betrifft dies umfangreiche Teile der o. g. Zielpopulationen. Als Alternative stehen, sofern Insulin noch nicht angezeigt ist, nur noch Alpha-Glucosidasehemmer, Glinide, Pioglitazon, GLP-1-Rezeptoragonisten oder DPP-4i zur Auswahl; für Erstere ist in Kombination mit MET ein besonders hohes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen zu erwarten. Für Glinide und Glitazone liegen negative Bewertungen des IQWiG und des G-BA vor; letztere sind von der Verordnung ausgeschlossen. Die Kombination von DAPA + MET kann hier eine wertvolle therapeutische Alternative sein und die beschriebenen Lücken in der Versorgung schließen ohne die Nebenwirkungen zu erhöhen.

- In den Anwendungsgebieten B + C (Kombination mit Insulin bzw. anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin) handelt es sich häufig um Patienten mit indizierter Insulinbehandlung. Unter Insulin treten ernsthafte Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahmen) auf. Ein Therapieziel ist es daher, diese Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die Vermeidung der Gewichtszunahme hat einen besonderen Stellenwert, da ein erhöhtes Körpergewicht die Insulinresistenz verstärkt, was wiederum eine Erhöhung der Insulindosis und damit in eine weitere Gewichtszunahme bewirkt. Eine Situation, die für Patienten, welche gemäß den Grundprinzipien der T2D-Therapie in den meisten Fällen Gewicht reduzieren müssen, frustrierend ist und die sich negativ auf den Therapieverlauf auswirken kann. Die Vorteile der Kombinationstherapie mit DAPA liegen diesbezüglich in einer Gewichtsreduktion sowie der Einsparung der Insulindosis. Viele Kombinationen anderer blutzuckersenkender Maßnahmen scheinen weniger geeignet zu sein (auch in Kombination mit Insulin), den Blutzucker unter Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme effektiv und langanhaltend zu senken. Bisher konnten das Gewicht und die Insulindosis nur durch die additive MET-Gabe günstig beeinflusst werden, was häufig entweder bereits Therapiebestandteil oder nicht immer anwendbar ist (z. B. bei Unverträglichkeiten).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET (allein)</b>	387.108 (Maximale Population)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin</b>	69.207 (Maximale Population)
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	77.336 (Maximale Population)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Hier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, welche mindestens 1700 mg Metformin erhalten, da die Metformindosierung mit Xigduo<sup>®</sup> (mind. 2 x 850 mg täglich) der vorher eingenommenen Dosis Metformin entsprechen muss.</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET allein</b>	Erwachsene Patienten mit T2D, <b>deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung</b> , einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit DAPA und MET als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> bzw. Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Beträchtlich +	387.108*
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin</b>	Erwachsene Patienten mit T2D die unter Insulin <b>in Kombination mit MET</b> , zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit DAPA und MET als separate Tabletten sowie Insulin behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , Kreatinin-clearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Gering+	69.207*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C+*	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, die <b>unter einer Therapie mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin</b> zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten zusammen mit einem anderen Blutzucker-senkenden Arzneimittel behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden	Kein Zusatznutzen	77.336
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Für Kodierung C werden für die Kostenberechnung die folgenden Kombinationen weiter betrachtet, durch enthaltene Doppelzählungen sind diese Zahlen nicht zu addieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante 1 (V1) Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit SU: 47.787 Patienten</li> <li>• Variante 2 (V2): Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit DPP4: 45.881 Patienten</li> <li>• Variante 3 (V3): Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit GLP-1: 5.857 Patienten</li> </ul> <p>+ Die Einstufungen des Zusatznutzen-Ausmaßes wurden für dieses Dossier in Anlehnung an die Methodik des IQWiG (Allgemeine Methoden 4.1 vom 28.03.2013) vorgenommen.</p> <p>* Für Patienten-Untergruppen, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, bzw. eine Insulindosiserhöhung vermieden werden soll, ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht.</p> <p>DAPA=Dapagliflozin; MET=Metformin; T2D=Typ-2-Diabetes</p>				

### 1.7. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET allein</b>	DAPA + MET 813,56+0,25	141.764.888 (Patienten mit normaler Nierenfunktion: 45 % der Population: 387.108=174.199)	
		DAPA + MET 813,56+0,75	173.373.928 (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 55 % der Population: 387.108=212.909)	
	<b>Summe über die gesamte Zielpopulation</b>		<b>315.138.816</b>	
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET mit Insulin</b>	DAPA + MET 813,56+0,25	25.344.485 (Patienten mit normaler Nierenfunktion: 45 % der 77.505 Population =34.877)	
		DAPA + MET 813,56+0,75	30.995.896 (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 55 % der 77.505 Population =42.628)	
		<b>Gesamte Zielpopulation</b>		<b>56.340.381</b>
		Insulintherapie 744,10	51.496.929	
		Unterschied Insulindosis -41,27  (-3,91iE1/ 40 IE*365/50* 57,83 €)	-2.856.173	
	<b>Summe über die gesamte Zielpopulation</b>		<b>104.981.137</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2  <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	DAPA + MET 813,56+0,25 (Patienten mit normaler Nierenfunktion: 45 % der jeweiligen Population)	V1 <sub>n=21.504</sub> : 17.500.170
			V2 <sub>n=20.646</sub> : 16.801.921
			V3 <sub>n=2.636</sub> : 2.145.203
		DAPA + MET 813,56+0,75 (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 55 % der jeweiligen Population)	V1 <sub>n=26.283</sub> : 21.402.510
			V2 <sub>n=25.235</sub> : 20.549.113
			V3 <sub>n=3.221</sub> : 2.622.893
		<b>Gesamte Zielpopulation</b>	<b>V1: 38.902.680</b> <b>V2: 37.351.034</b> <b>V3: 4.768.096</b>
		V1: Kombination mit SU Alle Patienten der Zielpopulation  Glibenclamid 51,64+19	3.375.674
		Glimepirid 45,33+40	4.077.665
		V2: Kombination mit DPP-4 Alle Patienten der Zielpopulation  Saxagliptin (Onglyza) 637,46 (171,36*3,72) +1,00 (4*0,25)	29.293.183
Vildagliptin (Galvus) 661,97 (177,95*3,72) +21,00 (5,25*4)+0,25	31.346.816		
Sitagliptin (Januvia) 707,44 (87,23*8,11) +1,00 (4*0,25)	32.503.935		
Kombination mit GLP-1 Alle Patienten der Zielpopulation  Byetta 999,95 (328,93*3,04)+ 196,37(730*0,269 €)	7.006.846		

Dapagliflozin + Metformin

(XigduoP® P 5 mg/850 mg Filmtabletten /

XigduoP® P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
		Bydureon 1.463,37 (337,96*4,33)	8.570.958
		Victoza 1317,74 ( 542,28*2,43)+ 98,19 (365*0,269 €)	8.293.102
		Lyxumia 1338,15 (307,62*4,35)+ 98,19 (365*0,269 €)	8.412.643
	<b>Summe über die gesamte Zielpopulation</b>		<b>V1: 42.278.354-42.980.345</b> <b>V2: 66.644.217-69.854.969</b> <b>V3: 11.774.942- 13.339.054</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DAPA=Dapagliflozin; MET=Metformin			

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
A: 315.138.816
B: 104.981.137
C: V1: 42.278.354-42.980.345
V2: 66.644.217-69.854.969
V3: 11.774.942-13.339.054
Summe: 431.894.895-489.974.922

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET allein</b>	DAPA + MET 813,56+0,25	141.764.888 (Patienten mit normaler Nierenfunktion: 45 % der Population: 387.108=174.199)		
		DAPA + MET 813,56+0,75	173.373.928 (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 55 % der Population: 387.108=212.909)		
	<b>Summe über die gesamte Zielpopulation</b>		<b>315.138.816</b>		
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET mit Insulin</b>	DAPA + MET 813,56+0,25	25.344.485 (Patienten mit normaler Nierenfunktion: 45 % der 77.505 Population =34.877)		
		DAPA + MET 813,56+0,75	30.995.896 (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 55 % der 77.505 Population =42.628)		
		<b>Gesamte Zielpopulation</b>		<b>56.340.381</b>	
		Insulintherapie 744,10	51.496.929		
		Unterschied Insulindosis -41,27	-2.856.173		
	(-3,91iE1/ 40 IE*365/50* 57,83 €)				
<b>Summe über die gesamte Zielpopulation</b>		<b>104.981.137</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2  <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET mit anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	DAPA + MET 813,56+0,25 (Patienten mit normaler Nierenfunktion: 45 % der jeweiligen Population)	V1 <sub>n= 21.504</sub> : 17.500.170
			V2 <sub>n= 20.646</sub> : 16.801.921
			V3 <sub>n= 2.636</sub> : 2.145.203
		DAPA + MET 813,56+0,75 (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 55 % der jeweiligen Population)	V1 <sub>n= 26.283</sub> : 21.402.510
			V2 <sub>n= 25.235</sub> : 20.549.113
			V3 <sub>n= 3.221</sub> : 2.622.893
		<b>Gesamte Zielpopulation</b>	<b>V1: 38.902.680</b> <b>V2: 37.351.034</b> <b>V3: 4.768.096</b>
		V1: Kombination mit SU Alle Patienten der Zielpopulation  Glibenclamid 51,64+19	3.375.674
		Glimepirid 45,33+40	4.077.665
		V2: Kombination mit DPP-4 Alle Patienten der Zielpopulation  Saxagliptin (Onglyza) 637,46 (171,36*3,72) +1,00 (4*0,25)	29.293.183
Vildagliptin (Galvus) 661,97 (177,95*3,72) +21,00 (5,25*4)+0,25	31.346.816		
Sitagliptin (Januvia) 707,44 (87,23*8,11) +1,00 (4*0,25)	32.503.935		
Kombination mit GLP-1 Alle Patienten der Zielpopulation  Byetta 999,95 (328,93*3,04)+ 196,37(730*0,269 €)	7.006.846		

Dapagliflozin + Metformin

(XigduoP® P 5 mg/850 mg Filmtabletten /

XigduoP® P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
		Bydureon 1.463,37 (337,96*4,33)	8.570.958
		Victoza 1317,74 ( 542,28*2,43)+ 98,19 (365*0,269 €)	8.293.102
		Lyxumia 1338,15 (307,62*4,35)+ 98,19 (365*0,269 €)	8.412.643
	<b>Summe über die gesamte Zielpopulation</b>		<b>V1: 42.278.354-42.980.345</b> <b>V2: 66.644.217-69.854.969</b> <b>V3: 11.774.942- 13.339.054</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DAPA=Dapagliflozin; MET=Metformin			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
A: 315.138.816
B: 104.981.137
C: V1: 42.278.354-42.980.345
V2: 66.644.217-69.854.969
V3: 11.774.942-13.339.054
Summe: 431.894.895-489.974.922

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET allein</b>	Kombinationstherapie aus Glibenclamid + MET (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1), Zwischenergebnis	Glibenclamid : 51,64+19  Metformin: 58,91	50.149.841
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) mit normaler Nierenfunktion	70,64+58,91+0,25  (Zusätzl. Kosten 0,25 Metformin-Kontrolluntersuchung)	22.611.030  (45 % der Population: 387.108=174.199)
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren	70,64+58,91+0,75  (Zusätzl. Kosten 0,75 Metformin Kontrolluntersuchung)	27.742.043  (55 % der Population: 387.108=212.909)
			<b>Gesamte Zielpopulation</b>		<b>100.502.914</b>
		Kombinationstherapie aus Glimepirid + MET (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2), Zwischenergebnis	Glimepirid:4 45,33+40  Metformin: 58,91	55.836.458
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) mit normaler Nierenfunktion	85,33+58,91+0,25  (Zusätzl. Kosten 0,25 Metformin-Kontrolluntersuchung)	25.170.014  (45 % der Population: 387.108=174.199)
			Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren	85,33+58,91+0,75  (Zusätzl. Kosten 0,75 Metformin-Kontrollunter	30.869.676  (55 % der Population: 387.108=212.909)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
				suchung)	
		<b>Gesamte Zielpopulation</b>			<b>111.876.148</b>
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET mit Insulin</b>	MET	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	59,16 (=58,91+0,25)	1.842.420  (45 % der 69.207 Population = 31.143)
			Alle Patienten der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren	59,66 (=58,91+0,75)	2.270.898  (55 % der 69.207 Population = 38.064)
			<b>Gesamte Zielpopulation</b>		
		Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	744,10	51.496.929
		<b>Gesamte Zielpopulation in der Vergleichstherapie</b>			<b>55.610.247</b>
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <b>Kombinationstherapie: DAPA + MET mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	MET	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	58,91+0,25	2.058.827  (45 % der 77.336 Population = 34.801)
			Alle Patienten der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	58,91+0,75	2.537.638  (55 % der 77.336 Population = 42.535)
			<b>Gesamte Zielpopulation</b>		
		<b>Insulintherapie</b>	Alle Patienten der Vergleichstherapie	744,10 (321,94+422,16 (7,3*57,83))	57.545.718
		<b>Gesamte Zielpopulation in der Vergleichstherapie</b>			<b>62.142.183</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

### 1.8. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich 5 mg/850 mg bzw. 5 mg/1.000 mg DAPA + MET (Xigduo<sup>®</sup>) alleine. Jede Tablette enthält eine fixe Dosis von Dapagliflozin und Metformin. Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Insulin, unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Xigduo<sup>®</sup> erhalten, die 10 mg Dapagliflozin entspricht, zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Metformin oder der Dosis, die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt, die bereits eingenommen wird. Wenn xigduo<sup>®</sup> in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken.

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

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung empfohlen. Xigduo<sup>®</sup> darf nicht bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance <60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> angewendet werden.

DAPA + MET darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden.

DAPA + MET muss mit zunehmendem Alter mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte bei diesen Patienten ebenfalls beachtet werden. Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

DAPA + MET ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma, moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe oben), akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können (wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock), einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann (wie Herz oder Lungeninsuffizienz, kürzlich erlittener Myokardinfarkt, Schock), Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus

DAPA + MET sollte nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Besondere Warnhinweise betreffen das mögliche Auftreten einer Laktatazidose, die aufgrund einer Akkumulation von Metformin, eines Bestandteils dieses Arzneimittels, auftreten kann. Weitere Warnhinweise betreffen Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, Harnwegsinfektionen, Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre), Herzinsuffizienz, Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden, einen erhöhten Hämatokrit, die Anwendung jodierter Kontrastmittel, Operationen und die Veränderung des klinischen Status von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ 2 Diabetes.

DAPA + MET ist nicht in Kombination mit Glucagon like Peptide 1 (GLP 1) Analoga untersucht worden.

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

Die für die einzelnen Wirkstoffe in der Fachinformation verfügbaren Informationen bezüglich Wechselwirkungen (unter anderem pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen, nicht zu empfehlende Kombinationen, Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist, Insulin und insulinotrope Wirkstoffe) sind zu beachten.

Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte DAPA + MET nicht angewendet werden.

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

Weitere Verträglichkeitsaspekte wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum DAPA-Monopräparat thematisiert und werden hier aufgegriffen, da sie auch bei der Anwendung der Fixkombination DAPA + MET zu beachten sind:

---

*Dapagliflozin + Metformin*

*(XigduoP® P 5 mg/850 mg Filmtabletten /*

*XigduoP® P 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zunächst ist jedoch hervorzuheben, dass am 12. Dezember 2013 sich das Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) mit 13 zu 1-Stimmen für die Zulassung von Dapagliflozin auf Grundlage der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit ausgesprochen hat.

Diesem positiven Votum für die Therapie bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes ergänzend zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle, schloss sich am 8. Januar 2014 auch die FDA an und erteilte somit Farxiga die Zulassung für die USA.

Im Zusammenhang mit einer Dapagliflozin-Behandlung ergab sich in den klinischen Studien, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, insgesamt kein erhöhtes Tumorrisiko (OR [95 %-KI]: 1,03 [0,71; 1,51]. Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumorentitäten numerisch größer als 1 (Blase, Pankreas, Prostata, Brust) und für andere numerisch kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Die nicht signifikanten numerischen OR-Werte [95 %-KI] der Tumorzinzidenzen bei Therapie mit Dapagliflozin unter Einbeziehung aller vorliegenden Daten liegen bei 6,11 [0,83; 272,0] für Blasenkrebs, bei 2,47 [0,64; 14,1] für Brustkrebs, bei 1,84 [0,31; 19,46] für ein Pankreaskarzinom und bei 1,80 [0,53; 5,35] für ein Prostatakarzinom. Für keines der Organsysteme ist das Risiko jedoch statistisch signifikant verändert. Aus tierexperimentellen Daten ergab sich nach wiederholter Exposition kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität unter Dapagliflozin. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien, der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose und des fehlenden plausiblen biologischen Zusammenhangs zwischen Dapagliflozin und den genannten Tumoren wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Bezüglich des Blasenkrebsrisikos zeigten nicht-klinische in-vitro- und in-vivo-Studien, dass weder Dapagliflozin und dessen Hauptmetabolit noch eine Glukosurie das Wachstum von Blasentumoren fördern.

**Somit besteht zum aktuellen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Tumorrisiko unter einer Therapie mit DAPA + MET.**

Basierend auf der selektiven und reversiblen Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 in der Niere besitzt Dapagliflozin eine diuretische Wirkung, verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks. Die osmotische Diurese führt zur Erhöhung der Harnmenge verbunden mit einem leichten und vorübergehenden Anstieg der Natriumionenausscheidung. Die geringfügig erhöhte Natriumionenausscheidung war nicht mit Veränderungen der Serum-Natriumionenkonzentration assoziiert. Insgesamt traten in den klinischen Studien nur wenige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Volumenmangel auf (0,8 % unter Dapagliflozin 10 mg vs. 0,4 % unter Placebo). Da die Anwendung von Schleifendiuretika zu einer erhöhten Rate an Volumenmangel-bedingten Nebenwirkungen unter Dapagliflozin führen könnte, ist die Kombination mit Schleifendiuretika per Zulassung nicht empfohlen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da Dapagliflozin in der Niere wirkt, sind Veränderungen der Kalzium- und Phosphathomöostase und damit die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels denkbar. In der Phase-IIb/III-Studie MB102029 wurden ausschließlich Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (eGFR  $\geq 30$  und  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) über zwei Jahre untersucht, für welche gemäß Zulassung eine Therapie mit Dapagliflozin nicht empfohlen wird. In dieser zwei Jahre dauernden Studie erlitten 8 von 85 Patienten im 10 mg Dapagliflozinarm und 0 von 84 Patienten im Placeboarm eine Fraktur; dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Die meisten der in dieser Studie aufgetretenen Frakturen entstanden im Zusammenhang mit Stürzen. Da einige dieser Patienten vor der Studie bereits eine diabetische Neuropathie oder eine orthostatische Hypotension hatten, waren sie für Stürze anfällig. In den gepoolten Daten der Patienten mit moderater Niereninsuffizienz aus allen klinischen Studien ergab sich keine Erhöhung der Frakturrate unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo. Hingegen in der D190C00012-Studie mit Dapagliflozin als *add-on* zu Metformin wurden nach zwei Jahren Behandlung keine Veränderungen der Serum-Knochenstoffwechselmarker unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo gefunden. Die Knochendichte der Patienten an Lendenwirbelsäule, Oberschenkelhals und Hüfte unterschied sich nach zwei Jahren nicht zwischen der Dapagliflozingruppe und der Placebogruppe. Während der Behandlung erlitt jeweils ein Patient im Dapagliflozinarm und im Placeboarm eine Fraktur. Gemäß Zulassungsbeschränkung von Dapagliflozin und Metformin in Deutschland auf Patienten mit einer GFR  $\geq 60$  mL/min, wurden Patienten mit einer GFR  $< 60$  mL/min aus der Studie ausgeschlossen.

**Somit gibt es bei Patienten mit einer GFR  $\geq 60$  mL/min, für welche die Anwendung von DAPA + MET laut Zulassung ausschließlich empfohlen wird, keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Frakturrate.**

Die bisher erhobenen Daten aus dem klinischen Studienprogramm, inklusive der Anwendung in der klinischen Praxis, zeigen keine Assoziation von Dapagliflozin mit Arzneimittel-induzierter Lebertoxizität. Die drei Kriterien der FDA Guidance für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität, die alle erfüllt sein müssen, lauten (nach der Faustregel von Hy):

- Substanz verursacht hepatozelluläre Schäden (höhere Inzidenz einer  $\geq 3$ -fachen Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) im Vergleich zur Kontrolle) und
- führt zu  $\geq 3$ -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für ALT oder AST und  $\geq 2$ -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Grenzwert von Bilirubin und
- es gibt keine andere Erklärung für die Erhöhung der Leberenzymwerte

Der Anteil aller Patienten aus dem klinischen Studienprogramm (Phase-IIb/III-Pool) mit erhöhten Leberenzymwerten (ALT, AST, Bilirubin) war gleich groß bei Therapie mit Dapagliflozin und der Kontrolle (4,3 % und 4,5 %); damit ist Kriterium 1 nicht erfüllt. Kriterium 2 ist bei 7 von 5894 Patienten (0,1 %) der Dapagliflozingruppe und bei 4 von 3379 Patienten (0,1 %) der Kontrollgruppe erfüllt. Es gab bei allen sieben Patienten der Dapagliflozingruppe eine Alternativdiagnose, so dass auch Kriterium 3 nicht erfüllt ist.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im Zulassungsprozess bei der FDA wurde ein potenzieller Fall einer Arzneimittel-induzierten Lebertoxizität, der im Rahmen der Studie D1690C0004 in der Dapagliflozin + Metformin-Gruppe auftrat, diskutiert. Die Leberenzymwerte des Patienten waren entsprechend erhöht (ALT/AST: >3-fach und Bilirubin >2-fach gegenüber dem oberen Referenzwert) und kehrten nach Absetzen der Therapie und Initiierung einer Immunsuppression in den Normalbereich zurück, so dass Kriterium 2 zutrifft. Eine Autoimmunehepatitis kann durch Arzneimittel ausgelöst werden. Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Auftreten der Erkrankung und der Therapie mit Dapagliflozin kann eine Arzneimittel-induzierte Autoimmunhepatitis nicht komplett ausgeschlossen werden. Allerdings zeigte sich bei weiterer Beobachtung, dass dieser Patient auch 3 Jahre nach Absetzen der Therapie mit Dapagliflozin weiterhin eine Immunsuppression mit Azathioprin benötigte. Bei einer Arzneimittel-induzierten Autoimmunhepatitis, im Gegensatz zu einer idiopatischen Autoimmunhepatitis, klingt die Lebertoxizität nach Absetzen der Medikation im Allgemeinen ab. Daher ist die Diagnose idiopatische Autoimmunhepatitis wahrscheinlicher und damit ist Kriterium 3 (nach Hy) nicht erfüllt.

**Somit besteht kein Anhaltspunkt für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität unter einer Therapie mit DAPA + MET**

Insgesamt ergeben sich auch bezüglich der genannten Aspekte keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von DAPA + MET.