

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

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

Modul 3 B

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis I (Tabelle 3- 1 bis 3- 10)	2
Tabellenverzeichnis II (Tabelle 3-0 A bis 3-0 F).....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95

Tabellenverzeichnis I (Tabelle 3- 1 bis 3- 10)

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	67
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69

Tabellenverzeichnis II (Tabelle 3-0 A bis 3-0 F)

	Seite
Tabelle 3-0 A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus .	31
Tabelle 3-0 B: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004.....	36
Tabelle 3-0 C:Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige).....	38
Tabelle 3-0 D: Anzahl der Typ-2-Diabetes Patienten mit Insulintherapie in Kombination mit OAD (Jahr 2012).....	41
Tabelle 3-0 E: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen....	65
Tabelle 3-0 F: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2014.....	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Nationalen S3-Versorgungsleitlinie (NVL) des Typ-2-Diabetes.....	19
Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP einer großen regionalen Krankenkasse	24
Abbildung 3: Wirkmechanismus von Dapagliflozin, dem ersten klinisch verfügbaren Inhibitor von SGLT-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter 2).....	28
Abbildung 4: Therapiealgorithmus der Nationalen S3-Versorgungsleitlinie (NVL) Therapie des Typ-2-Diabetes mit Verweisen auf die Kodierungen A-C	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
ALT	Alanin-Aminotransferase, entspricht GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
AP	Alkalische Phosphatase
ARB	Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker
AST	Aspartat-Aminotransferase, entspricht GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AVP	Arzneiverordnung in der Praxis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BQS	Institut für Qualität & Patientensicherheit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CrCl	Creatinine Clearance
DDD	Defined Daily Dose

Dapagliflozin + Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Abkürzung	Bedeutung
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
d. h.	das heißt
DIAB-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EMA	European Medicines Evaluation Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	end-stage renal disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GITS	Gastrointestinal Therapeutic System
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, entspricht AST (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, entspricht ALT (Alanin-Aminotransferase)
GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
IE	Insulineinheit
IMS	Intercontinental Marketing Services
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm je Quadratmeter
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KVNO	Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
LDL	Low Density Lipoprotein
MAT	Moving Annual Total
mg	Milligramm
Met	Metformin
min	Minuten
mL	Milliliter
n. A.	Not applicable
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NPH-Insulin	Neutral Protamin Hagedorn-, Verzögerungsinsulin

Dapagliflozin + Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Abkürzung	Bedeutung
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
o. g.	oben genannte(s)
oGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
RSA-ÄndV	Risikostrukturausgleich-Änderungsverordnung
Q	Quartal
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannte
SU	Sulfonylharnstoff
u. a.	unter anderem
UGT1A9	UDP-Glukoronolsyltransferase 1A9
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
US	United States
v. a.	vor allem
VADT	Investigators in the Veterans Affairs Diabetes Trial
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Xigduo[®] ist eine Kombinationstherapie aus den Wirkstoffen Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) 1 H₂O (kurz: Dapagliflozin) (SGLT-2 Inhibitor) und Metforminhydrochlorid (kurz: Metformin) (Biguanid). Die Fachinformation von Xigduo[®] (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014) legt fest:

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

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

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Abschnitt 3.2.1) sowie den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in den Beratungsgesprächen zu Dapagliflozin (Forxiga[®]) (Hein,B, 2012a; Hein,B, 2012b) Saxagliptin/Metformin (Komboglyze[®]) (Brunschier,E, 2011) und Saxagliptin (Onglyza[®]) (Klipper,W, 2012) erfolgt im Dossier zur Nutzenbewertung eine weitere Differenzierung der Kombinationstherapie. Die Evidenz im Dossier zur Nutzenbewertung wird in folgenden Kodierungen dargestellt:

- A Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein (im Folgenden auch kurz „Fixkombination“ genannt)
- B Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin
- C Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin

In Kodierung B (der Kombinationstherapie mit Insulin), ist nach den Vorgaben von § 6 der VerfO des G-BA (G-BA, 2013a) sowie den Empfehlungen der Beratungsgespräche

(Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012a; Hein,B, 2012b) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin als Kombination mit Insulin:

Metformin (Met) + Humaninsulin

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Wahl der Vergleichstherapie wird sich auf die Ergebnisse zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA für Dapagliflozin und Saxagliptin + Metformin orientiert (Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012a; Hein,B, 2012b).

Demnach ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin: Metformin + Humaninsulin.

Der G-BA begründet die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beschluss zu Dapagliflozin und der Fixkombination Saxagliptin + Metformin (G-BA, 2013b; G-BA, 2013c) wie folgt: „Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der 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.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit für Kodierung B Metformin + Humaninsulin.

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

Es hat kein Beratungsgespräch stattgefunden. Die Wahl der Vergleichstherapie bezieht sich auf die Beratungen und Beschlüsse zu Dapagliflozin und Saxagliptin + Metformin.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen die Protokolle und Beschlüsse zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA zu Dapagliflozin und Saxagliptin + Metformin.

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin+Metformin).
2. Brunschier, E. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus [unveröffentlicht].
3. G-BA. 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 14.8.2013a [Zugriff: 8.11.2013a]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
4. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. 6.6.2013b [Zugriff: 8.11.2013b]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf.
5. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Dapagliflozin + Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. 2.5.2013c [Zugriff: 8.11.2013c]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.

6. Hein, B. Ergänzung der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2011-B-35 Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
7. Hein, B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
8. Klipper, W. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-27, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Diabetes mellitus (sogenannter „Typ 2“) wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben der Störung des Glukosestoffwechsels sind zudem auch der Metabolismus von Lipiden, Proteinen und Elektrolyten betroffen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; World Health Organization, 1999). Die eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit zentraler Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer,M et al., 2011). Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie ((Kellerer,M et al., 2011), S. 70), was sich insbesondere auf Mortalität, Morbidität und auch die direkten Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes verläuft anfangs asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt die Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks,A et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Langzeitschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven manifestiert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Heidemann,C et al., 2011; Icks,A et al., 2005).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler,B et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Häussler,B et al., 2010; Kellerer,M et al., 2011). Trotz verbesserter Diagnostik und Behandlungsoptionen erleiden die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität, die durch körperliche Beschwerden, die psychische Belastung durch die Therapie-(Überwachung), durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein

kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Die Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung der betroffenen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Bedingt durch die Diabetes-Erkrankung sinkt die Lebenserwartung durchschnittlich um 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel,DG et al., 2004).

Bei den mikrovaskulären Folgeerkrankungen nimmt die Niereninsuffizienz aufgrund des möglichen Einflusses auf die Verstoffwechslung von Medikamenten eine besondere Rolle ein. Die diabetische Nephropathie ist progressiv, irreversibel und charakterisiert durch erhöhte Blutdruckwerte, Mikroalbuminurie, Proteinurie sowie eine kontinuierliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Pieper,L et al., 2005). Die evidenzbasierte nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013) gibt an, dass 20-40 % aller Diabetiker im Krankheitsverlauf eine Nierenerkrankung (definiert ab Mikroalbuminurie) entwickeln. Die genaue Häufigkeit der Funktionseinschränkung klassifiziert nach Stadien hatte ein Experten-Review der für Deutschland verfügbaren, öffentlich zugänglichen epidemiologischen Quellen ermittelt (Pommer,W, 2007). Demnach weisen zwischen 20,05 % und 24,06 % der Diabetiker zumindest eine mäßige/mittelgradige Niereninsuffizienz ab Stadium III (GFR<60 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) auf.

Ökonomische Bedeutung

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes ergibt sich einerseits aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit sowie durch die Kosten der Versorgung. Dabei gilt es zu beachten, dass die Kosten, die durch die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen entstehen, die Kosten, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen, um mehr als das Dreifache übersteigen (Häussler,B et al., 2010). Aufgrund der großen Fallzahl und hohen Gesamtkosten spielen Diabetes und die Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich, und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen, eine große Rolle (Drösler,S et al., 2011).

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

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie liegt je nach Publikation zwischen 5 % und 15 % (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Burger,M et al., 2005; Ellert,U et al., 2006; Hauner,H et al., 2007; Lange,C et al., 2010; Thefeld,W, 1999; Wittchen,HU et al., 2007). Demnach sind etwa vier bis zwölf Millionen erwachsene Bundesbürger von dieser Krankheit betroffen. Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) bestätigen diese Daten (Kurth,BM, 2012): So wurde bei rund 7,2 % der Erwachsenen bis 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert (Frauen: 7,4 %; Männer: 7,0 %). Es ergeben sich etwa 5,8 Millionen Patienten in Deutschland. Etwa 80-90 % der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013; Hauner,H, 2011; Häussler,B et al., 2010; Icks,A et al., 2005; Thefeld,W, 1999). Typ-2-Diabetes kommt bei älteren Menschen deutlich häufiger vor als bei jüngeren. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 % und 10 % der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen im Alter von mindestens 60 Jahren sind es zwischen 18 % und 28 % (Hauner,H, 2011). Das Erstmanifestationsalter des Typ-2-Diabetes sinkt infolge des wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel zunehmend (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013).

Therapie

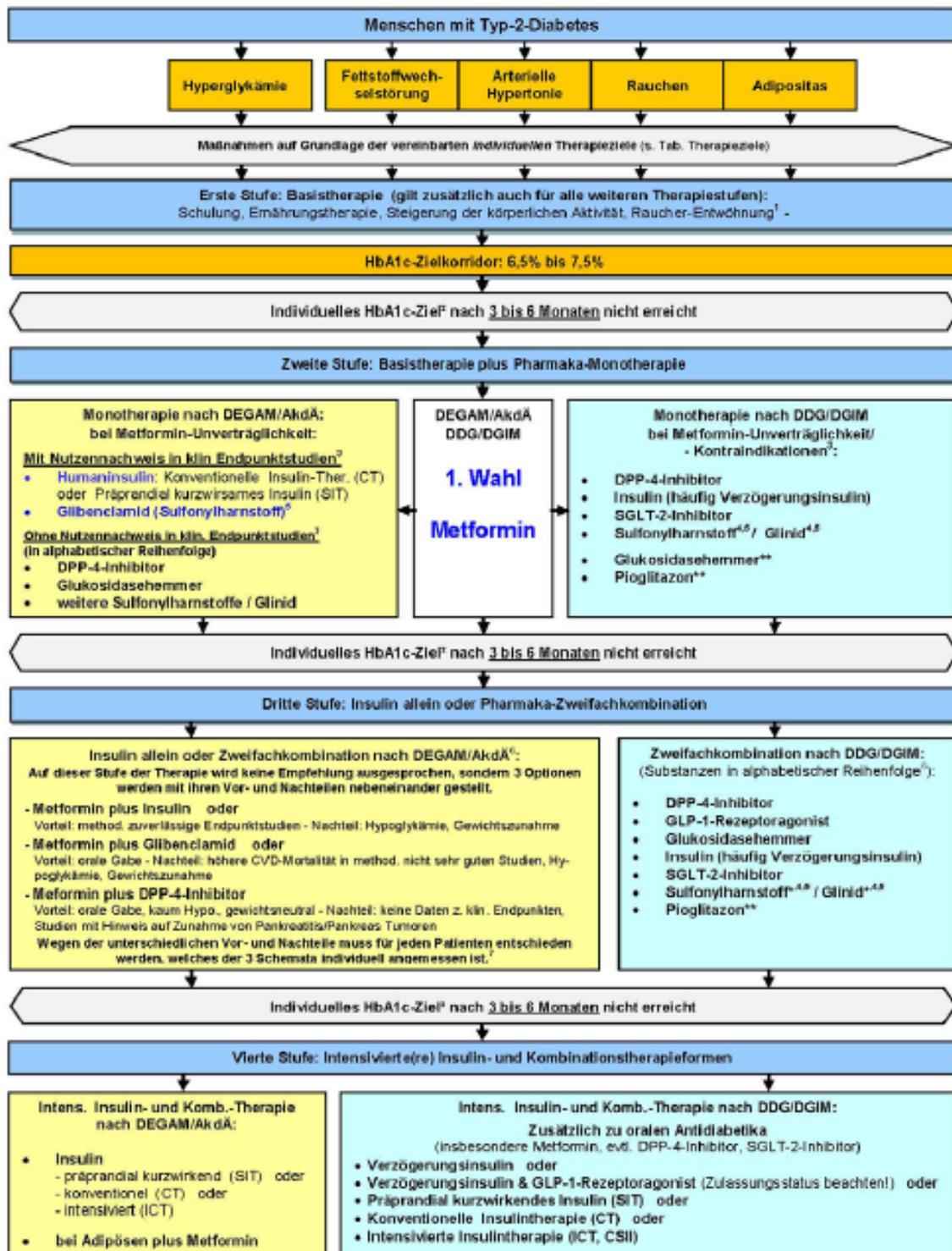
Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, wird anhand der Bestimmung des HbA1c-Wertes gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) im Blut an (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“ oder „Blutzuckergedächtnis“), mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt werden kann (Reinauer,H et al., 2009). Gemäß der NVL für Typ-2-Diabetes „...soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden.“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013); Folgekomplikationen sollen auf diese Weise vermieden werden. Die Therapieempfehlungen stellen dabei zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von starren HbA1c-Werten ab. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 % sollte nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013).

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beruht zunächst auf Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität (Basistherapie; siehe Abbildung 1, Stufe 1). Bei Patienten, die keine ausreichenden Erfolge mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen erreichen können, wie z. B. auf Grund von Adhärenzproblemen, Schweregrad oder Multimorbidität kann eine sofortige Gabe von Metformin in Kombination mit der Weiterführung der Maßnahmen eingeleitet werden.

Ansonsten wird erst bei Nichterreichen des HbA1c-Zieles ($\text{HbA1c} \geq 6,5$ und $< 7,5$ %) nach drei bis sechs Monaten eine Pharmaka-Monotherapie eingeleitet (siehe Abbildung 1, Stufe 2). Metformin wird aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer vorteilhafter Eigenschaften, insbesondere der Gewichtsneutralität, der günstigen Beeinflussung des Lipidprofils und der geringen Hypoglykämieeigung heute als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013).

Gelingt es durch die o. g. Basistherapie plus Pharmaka-Monotherapie nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ($\text{HbA1c} \geq 6,5$ und $< 7,5$ %), wird von der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Therapie mit Insulin oder eine Pharmaka-Zweifachkombination empfohlen. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) empfehlen eine Pharmaka-Zweifachkombination (siehe Abbildung 1, Stufe 3). Als orale Antidiabetika (OAD) werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe (SU) und Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) genannt. Als Antidiabetika werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide), GLP-1-Analoga, SGLT-2-Inhibitoren und Insuline genannt. Falls das individuelle HbA1c-Ziel damit nach drei bis sechs Behandlungsmonaten nicht erreicht wird, sollte eine intensivierete Insulin- und Kombinationstherapie zur Anwendung kommen (siehe Abbildung 1, Stufe 4).

Abbildung 1 beinhaltet ein Flussdiagramm zum oben beschriebenen Therapiealgorithmus.



Algorithmus A. 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Nationalen S3-Versorgungsleitlinie (NVL) des Typ-2-Diabetes

Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 47.

Dapagliflozin + Metformin
 (Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
 Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Zwischen DDG und AkdÄ besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Dagegen muss bei der OAD-Kombinationstherapie die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten und die Vor- und Nachteile sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen individuell angepasst werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils wie Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko bei der Wahl des zweiten OADs nach Metformin wird auch in dem aktuellen Positionspapier 2012 der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) betont (Inzucchi,SE et al., 2012).

Insulin

Insulin kommt ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus als Therapieoption infrage (siehe Abbildung 1). Ab Stufe 2 sind Therapiekombinationen mit anderen Antidiabetika möglich bzw. sinnvoll (insbesondere mit Metformin, bei Fehlen von Kontraindikationen/Unverträglichkeiten) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). „Der Langzeitnutzen von Insulin ist durch Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen belegt“ (Hein, 2012a).

Prinzipiell kommen als Schemata infrage (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013):

- Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin (NPH-Insulin oder langwirksame Insulinaloga) z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- Konventionelle Insulintherapie mit ein bis zwei Injektionen eines schnellwirksamen Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- Supplementäre Insulintherapie mit mahlzeitenbezogenen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit mahlzeitenbezogenen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- Basalunterstützte orale Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Dapagliflozin + Metformin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

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

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

Die Zielpopulation für die Fixkombination Dapagliflozin + Metformin entspricht demnach verschiedenen Untergruppen von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Analog zu Abschnitt 3.1.1 werden die unterschiedlichen Schritte im Therapieschema in den einzelnen Kodierungen A-C detailliert dargestellt. **In Kodierung B ist die Zielpopulation:**

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

In Anbetracht der angestrebten Dosierung handelt es sich dabei um Patienten, die Metformin in einer Dosierung von mindestens 1700 mg/Tag erhalten.

Beachtung der Angaben in der Fachinformation, Abschnitt 4.4 wird die Zielpopulationen zusätzlich eingeschränkt auf erwachsene Patienten mit einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² bzw. einer Kreatinin-clearance ≥ 60 mL/min, die <75 Jahre alt sind und nicht mit Schleifendiuretika behandelt werden.

Dies schließt auch die Patienten mit ein, die bereits mit der freien Kombination Dapagliflozin und Metformin behandelt werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert ist Typ-2-Diabetes eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen. Mit wenigen Ausnahmen ist Diabetes mellitus medikamentös therapiebedürftig (Bundesärztekammer (BÄK) et al.,

2013) Als allgemeine Therapieziele für den Typ-2-Diabetes gelten auf der Basis der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“:

Reduktion der Morbidität und Mortalität einschließlich des kardiovaskulären, zerebrovaskulären und sonstigen makroangiopathischen Risikos

- Vermeidung diabetesbedingter, akuter und chronischer Komplikationen
- Vermeidung von Symptomen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen
- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Beseitigung der sozialen Diskriminierung
- Minimierung der Therapienebenwirkungen und der Belastungen des Patienten durch die Therapie

Förderung der Therapieadhärenz

Diese Therapieziele sind in Übereinstimmung mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) und der internationalen Diabetesvereinigung (IDF) 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Es besteht insbesondere auch Übereinstimmung mit den Zielen, die im Rahmen der nationalen *Disease Management* Programme (DMP) verfolgt werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat kürzlich eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (IQWiG, 2011b). Die Ziele der DMPs sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (IQWiG, 2011b), S. 68):

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

4. Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“

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

Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus

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

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

Vor allem aber das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Unter diesen Gesichtspunkten sollte eine therapiebedingte Gewichtszunahme auf jeden Fall vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa OAD wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), da diese nur einen geringen bzw. keinen Einfluss auf das Gewicht haben. Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht.

Wie in Modul 4B im Detail gezeigt, zeigt sich bei Patienten der Insulin + Metformin + Dapagliflozin-Gruppe nach 104 Wochen immer noch eine Gewichtsreduktion von im Mittel -2,21 kg/-2,95 kg, während das Gewicht bei Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) behandelt wurden, konstant blieb (0,17 kg/-0,68 kg). Dieser Behandlungsunterschied von -2,38 kg/ 2,27 kg war zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant. Es wird eine Größenordnung von 5-10 % Gewichtsreduktion durch eine Kombination von Maßnahmen bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 25-35 kg/m² empfohlen ((IQWiG, 2011a), S. 37/38). Zu diesem Ziel kann Dapagliflozin in der Fixkombination mit Metformin einen wertvollen Beitrag leisten. Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt, F et al., 2010).

Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich faktisch auch daraus ableiten, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt (IQWiG, 2011a). Auch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzucchi, SE et al., 2012). In der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index von 27-35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5 % und bei einem BMI >35 eine Abnahme von >10 % empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Die Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Patienten: Nur ca. 16 % haben einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen, B et al., 2011).

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

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

Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP einer großen regionalen Krankenkasse

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

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

Eine zentrale Rolle für das Erreichen der Ziele spielt die Normalisierung der Blutzuckerwerte. In der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ wurde niedergelegt, dass die Therapieziele individuell an den Patienten angepasst werden sollen, da sie u. a. von Faktoren wie Morbidität, Alter, Lebenserwartung, eingeschränkte Lebensqualität und Kooperation des Patienten abhängen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Im Weiteren wurde auch festgelegt, dass der Erfolg der Behandlung mit einem Antidiabetikum, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, anhand des HbA_{1c}-Wertes gemessen wird (siehe Abschnitt 3.2.1); wobei auch hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen zu vermeiden sind. Beim Erreichen dieses Zieles mit hochwirksamen Arzneimitteln sind jedoch auch die Nebenwirkungen der

Therapie zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Hypoglykämie, die seit den großen Studien wie ADVANCE, ACCORD und VADT bei der pharmakologischen Behandlung des Diabetes mellitus in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gelangte (Turnbull,FM et al., 2009). Auch für die Ziele Mortalität und kardiale Morbidität werden die bei den Patienten auftretenden schweren Hypoglykämien insbesondere auf Basis der ADVANCE- und VADT-Studie als Risikofaktor diskutiert (Bloomgarden,ZTC, 2008). Konsequenterweise finden die Hypoglykämien bei den Zielen im deutschen DMP ((IQWiG, 2011b), S. 68) eine explizite Hervorhebung.

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

Neben den beschriebenen klinischen Auswirkungen, leiden die Patienten unter einem negativen Einfluss der Hypoglykämie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Ausüben eines Berufs, Produktivität, Schlaf, gesellschaftliches Leben, Autofahren, Sport und Freizeitaktivitäten (Barnett,AH et al., 2010; Davis,RE et al., 2005; Ehlers,PF, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, mehr durch die

Erkrankung Diabetes beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämische Zustände erleiden mussten (Lundkvist,J et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl die Häufigkeit des Auftretens als auch der Schweregrad einer Hypoglykämie die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindern (Barnett,AH et al., 2010; Davis,RE et al., 2005). Die von den Patienten berichtete Sorge/Angst vor hypoglykämischen Episoden kann sogar zu verminderter Therapieadhärenz führen und die Angst vor den diabetischen Langzeitkomplikationen überwiegen (Barnett,AH et al., 2010). Hinsichtlich bestehender antihyperglykämischer Therapie korreliert ein erhöhtes Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist,J et al., 2005; Tschöpe,D et al., 2011).

Für Dapagliflozin besteht auch in der Fixkombination mit Metformin aufgrund des Wirkprinzips nur ein geringes substanzbezogenes Hypoglykämierisiko (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

Kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität

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

Wegen dieser unklaren Datenlage hat die amerikanische Arzneimittelbehörde Foods And Drugs Administration (FDA) im Jahr 2008 eine neue Leitlinie herausgegeben, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (FDA, 2008). Dazu werden die Ergebnisse klinischer, zulassungsrelevanter Studien aus Phase II und III gepoolt. Diese Analysen wurden für Dapagliflozin durchgeführt. Dabei zeigten die bisher vorliegenden Daten, auch in der Kombination mit Metformin, keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (FDA, 2011). Momentan läuft die Rekrutierung für eine große multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit über 17.000 Patienten, in welcher kardiovaskuläre Parameter untersucht werden (DECLARE-TIMI 58) (AstraZeneca et al., 2013). Erste Ergebnisse werden im Jahr 2019 erwartet.

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Zunächst ist das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, insbesondere die bereits diskutierten Hypoglykämien, wichtig für die Lebensqualität des Patienten. So sind insbesondere für die

Hypoglykämien und auch für den Gewichtseffekt Korrelationen mit der Lebensqualität bekannt (Marrett,E et al., 2009). Daneben spielen auch weitere Faktoren eine Rolle bei der Belastung des Patienten durch eine Therapie. Letztlich ist das Ziel hier, für den Patienten eine möglichst geringe Beeinträchtigung seiner Lebensqualität durch die Erkrankung und Folgeerkrankungen, aber auch durch die eigentliche Therapie zu erreichen. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil damit auch die Therapie-Adhärenz verbessert werden kann (Odegard,PS et al., 2007). Aber auch die Dosisfrequenz und die Applikationsform beeinflussen die Adhärenz, wobei geringe Gaben pro Tag wie auch die Verabreichung *per os* klar präferiert werden (Odegard,PS et al., 2007; Saini,SD et al., 2009).

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

Darüber hinaus ist die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus. Eine 2008 veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie unter durch Medicaid versorgte Patienten aus Texas ergab (Cheong,C et al., 2008), dass Patienten unter einer Therapie mit Fixdosiskombination (Anzahl Patienten mit *Fixed-Dose Combination Therapy* (FDCT) N=7.570 vs. Duale Therapie N=14.762) zuverlässiger in der Einnahme waren, so dass die Compliance erhöht werden konnte. Außerdem ist die Therapie mit einer FDC günstiger gewesen.

Zusammenfassend ist die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus. Die Fixkombination aus Dapagliflozin + Metformin kann zur Vereinfachung der Therapie beitragen (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

SLGT-2-Inhibitoren: neuartiger Wirkmechanismus

Dapagliflozin ein Vertreter einer neuen Klasse von oralen Antidiabetika, den sogenannten Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren (Chao,EC et al., 2010; Pfister,M et al., 2011).

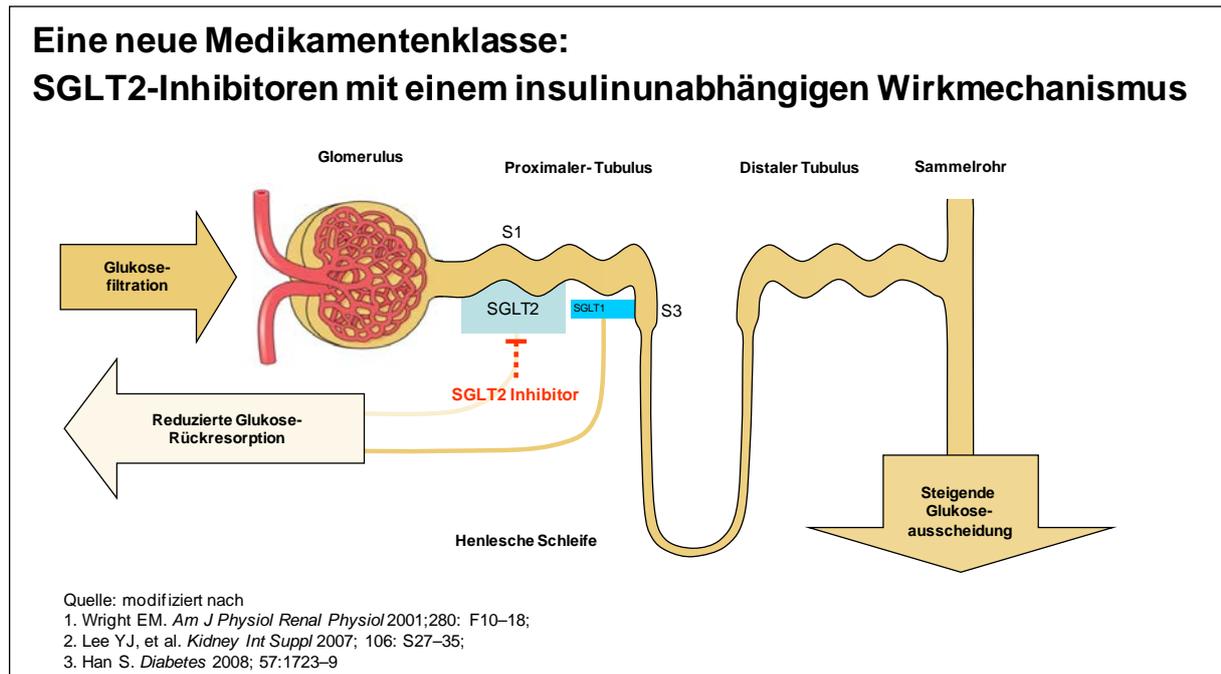


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Dapagliflozin, dem ersten klinisch verfügbaren Inhibitor von SGLT-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter 2)

Bei SGLT-2 handelt es sich um ein Carrier-Protein, das in der menschlichen Niere über die proximalen Tubuluszellen Glukose und Natrium aus dem Primärharn rückresorbiert. Im Detail wird das Wirkprinzip in Modul 2 beschrieben. Kurzgefasst hemmen SGLT-2-Inhibitoren den renalen natriumabhängigen Glukosetransporter Typ 2 (SGLT-2) in den Nierentubuli und fördern so die konzentrationsabhängige urinaire Ausscheidung von Glukose durch verminderte Rückresorption. Dies führt sowohl zu einer Senkung des Blutzuckers mit geringem Hypoglykämierisiko als auch zu einem direkten Abtransport von Glukose und damit von Kalorien aus dem Körper. Auf Grund des Wirkmechanismus der SGLT-2 Inhibitoren werden weder die Insulinproduktion der Betazellen des Pankreas noch die Gegenmechanismen für eine Unterzuckerung beeinflusst. Da die SGLT-2-Inhibitoren lediglich den Rückresorptionsmechanismus in der Niere hemmen, stellt eine Therapie mit Dapagliflozin ein geringes Hypoglykämierisiko dar. Wie in Abschnitt 3.2.1 diskutiert, spielt beim Diabetes mellitus gerade die Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion der Inselzellen des Pankreas eine ursächliche Rolle für die Erkrankung (Kellerer, M et al., 2011). Der insulinunabhängige Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin bietet erstmals mehrere potenzielle Vorteile für den Patienten, die mit bisherigen Antidiabetika (inklusive Insulin) so nicht erreichbar sind. Dies ist einerseits der blutzuckersenkende Effekt, der nicht von der Insulinresistenz beeinträchtigt wird, und damit der mögliche Einsatz des Präparates in allen Stadien einer Diabeteserkrankung (GFR größer 60mL/min). Andererseits werden Hypoglykämien vermieden und Körpergewicht und Blutdruck werden im Laufe einer Behandlung gesenkt. Somit ergibt sich mit der neuen Klasse der SGLT-2-Inhibitoren eine zusätzliche Option, die

sich breit kombinieren lässt. Dies spiegelt sich auch in der europäischen Zulassung wider (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

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

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie und Gewichtszunahme ist auch unter einer Therapie mit Metformin + Insulin im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Dapagliflozin in der Fixkombination mit Metformin als Kombinationstherapie zu Insulin hat eine vergleichbare antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen, dabei aber ein überlegenes Profil insbesondere hinsichtlich der benötigten Insulindosis gezeigt (Details siehe Modul 4B). Unter Dapagliflozin + Metformin zusammen mit Insulin kommt es zu einer signifikanten Gewichtsabnahme, sodass bei zusätzlich günstiger Wirkung auf den Blutdruck das Gesamtrisiko proﬁl insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen positiv beeinflusst werden kann. Analysen von gepoolten Studiendaten zur kardiovaskulären Verträglichkeit von Dapagliflozin haben zudem keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben. Die beobachtete Gewichtsabnahme ist angesichts der großen Bedeutung der Adipositas sowohl für die Pathogenese und Pathophysiologie wie auch für die Lebensqualität der Patienten als bedeutsam einzuschätzen.

Bioäquivalenzstudien zeigen außerdem, dass die Fixkombination von Dapagliflozin + Metformin (Xigduo[®]) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014).

Die vereinfachte Anwendung der Fixkombination Dapagliflozin + Metformin ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen und mit geringerer Tablettenzahl kann zu einer besseren Therapiezufriedenheit und Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes beitragen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder

*Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt. Diabetes ist in Deutschland nicht meldepflichtig und es existieren keine bundesweiten vollständigen Register (Häussler,B et al., 2010). Derzeit gibt es keine aktuellen bundesweiten Aussagen zur Diabetes-Häufigkeit und zu den Neuerkrankungen (Häussler,B et al., 2010). Der letzte Bundesgesundheitsurvey des Robert Koch-Instituts (RKI) mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben stammt aus dem Jahr 1998 (Thefeld,W, 1999). In dieser Untersuchung zur Prävalenz des Diabetes mellitus wurden über 7.000 Personen in Deutschland mittels Fragebogen und anschließend durch einen Arzt befragt. Damals waren 4,7 % bzw. 5,6 % der untersuchten Männer bzw. Frauen von Diabetes mellitus betroffen. Aufgrund der Ergebnisse aktuellerer regionaler Studien oder telefonischer Bevölkerungsbefragungen (Selbstangaben ohne ärztliche Bestätigung) ist aber davon auszugehen, dass es seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung durch den Bundes-Gesundheitsurvey zu einem bundesweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen ist (Hauner,H et al., 2007; Häussler,B et al., 2010; Rathmann,W et al., 2009).

Auch in einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im aktuellen IDF-Atlas wird darauf hingewiesen, dass es aktuell keine bevölkerungsbezogenen Schätzungen zur Diabetesprävalenz gibt, die bundesweite Aussagen erlauben (Rathmann,W et al., 2011). Weiterhin wird in dieser Stellungnahme angemerkt, dass die Prävalenzeinschätzungen somit nur aus aktuellen populationsbasierten Studien abgeleitet werden können. Allerdings wird die im IDF-Atlas durchgeführte Prävalenzschätzung von 12 % für Diabetes mellitus (überwiegend Typ-2-Diabetes) (im aktuellen IDF-Atlas 7,6 % (International Diabetes Foundation, 2013)) in Deutschland als methodisch fragwürdig erachtet, da Daten aus regionalen Studien mit heterogenem Design und heterogenen Altersgruppen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung extrapoliert wurden, und dabei die regionalen Unterschiede hinsichtlich der Diabetes-Prävalenz nicht berücksichtigt wurden. In der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG werden die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 und 2010 des RKI und der Studien aus dem Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies (DIAB-CORE)-Verbund (fünf regionale und eine bundesweite Studie) vorgestellt. Aufgrund der beschriebenen Datenquellen wird schließlich eine Prävalenz von 7,5 % des bekannten Diabetes in der erwachsenen, deutschen Bevölkerung angenommen.

Für das vorliegende Dossier wurden derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und hochqualitative Daten zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf der Basis der publizierten Literatur herangezogen. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-0 A.

Tabelle 3-0 A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Typ-2-Diabetes
Bundesgesundheits-survey 1998 RKI ² (Thefeld,W, 1999)	7.124 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 5,2 % Inzidenz: k. A. ³	Nein
Telefonischer Gesundheits-survey 2003 (Burger,M et al., 2005)	8.318 Teilnehmer, deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht	Prävalenz: 5,8 % Inzidenz: k. A.	nur als prozentualer Anteil an der Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus
Telefonischer Gesundheits-survey 2004 (Ellert,U et al., 2006)	7.341 Teilnehmer deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht, Region und sozialer Schicht	Prävalenz: 6,7 % Inzidenz: k. A.	Ja (5,0 %)
Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV ⁴ Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner,H et al., 2007)	310.000 Versicherte pro Jahr	Zufallsstichprobe mit einem Auswahlsatz von 18,75 %. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 4,8-6,5 % (1998-2004) Inzidenz: k. A.	Nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Typ-2-Diabetes
DETECT ⁵ Studie 2003-2007 (Wittchen, HU et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	bundesweite Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte) Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte Randomisierte Teilstichprobe (n=7.519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ1+ 2	Prävalenz: 15,3 % Inzidenz: k. A.	Ja (14,7 %), (allerdings Diskrepanz bei den Angaben im Text und in der Abbildung)
KORA ⁶ Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann, W et al., 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahre	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ-2-Diabetes in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A Inzidenz: 15,8 pro 1000 Personenjahre	Ja

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

¹Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter

²RKI: Robert Koch Institut

³k. A.: keine Angaben

⁴KV: Kassenärztliche Vereinigung

⁵DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment

⁶KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg

⁷GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell

⁸DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Ergebnisse)

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

Dapagliflozin + Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Prävalenzbereich (7-8 %) kommt die Angabe aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9 %) (Hauner,H et al., 2007) am nächsten. Diese Studie wird auch im deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 sowie im Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler,B et al., 2010) zu Prävalenzangaben herangezogen.

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

In Deutschland leiden 5-10 % der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes, mit einem Erkrankungsgipfel im Alter von 10-15 Jahren (Hauner,H, 2011; Icks,A et al., 2005). Der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes wird im Allgemeinen mit 80-90 % angegeben (Hauner,H, 2011; Häussler,B et al., 2010; Icks,A et al., 2005). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner,H, 2011). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85 % angenommen (Mittelwert aus der Angabe 80-90 %). Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,92 Millionen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2013) entspricht dies einer Zahl von ca. 6,5 Millionen Diabetikern (alle Formen; $7,9 \% * 81,92 \text{ Mio.}$), davon sind ca. 5,5 Millionen Patienten dem Typ-2-Diabetes zuzurechnen ($85 \% * 6,5 \text{ Mio.}$).

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

Abhängigkeit vom Alter, Inzidenz

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

Die Diabetesprävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schichtzugehörigkeit. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung innerhalb der GEDA-Studie zeigten eine zunehmende Diabetesprävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar. In den neuen Bundesländern sind mehr Personen an Diabetes mellitus erkrankt als in den alten Bundesländern (Heidemann,C et al., 2011). Dies belegen auch aktuelle Daten der Barmer GEK (Graf,Ch, 2013).

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

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Veränderung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten aus der AOK-Versichertenstichprobe herangezogen. Demnach ist die

Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus seit 1998 bis zum Jahr 2004 um 33 % angestiegen (Hauner,H et al., 2007). Eine Übersicht zur Prävalenzentwicklung seit 1998 und eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85 % der jeweiligen Gesamtprävalenz) auf dieser Basis ist in Tabelle 3-0 B dargestellt.

Tabelle 3-0 B: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004

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

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die

bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung B: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinationstherapie DAPA + MET mit Insulin	Kodierung B: 81.420 [95 %-KI: 80.869-81.975]	 69.207 [95 %-KI: 68.698; 69.720]
Eigene Berechnung auf Basis des (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013). Hier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, welche mindestens 1700 mg Metformin erhalten, da die Metformindosierung mit XigDuo® (mind. 2 x 850 mg täglich) der vorher eingenommenen Dosis Metformin entsprechen muss.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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

Validierung der IMS Daten

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit der Fixkombination Dapagliflozin + Metformin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, wurden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Data COMPLETE 12/2012) ausgewertet. Der IMS® Disease Analyzer greift auf Daten aus dem Praxisalltag zurück. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem repräsentativen Panel mit

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

insgesamt mehr als 2.500 Praxen (APIs und verschiedene Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Millionen aEMR (anonymized Electronic Medical Records). Die dokumentierten Krankheits- und Therapieverläufe reichen teilweise bis 1992 zurück (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013). Die Daten wurden im Zeitraum von Januar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2012 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2012 herangezogen.

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2012 jeweils die Diabetes-Prävalenz aller 18- bis 74-Jährigen berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland in dieser Altersgruppe verglichen (Hoffmann,F et al., 2011). Diese Publikation bot die beste Vergleichbarkeit (Tabelle 3-0 C), da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren macht und zum anderen die Studienpopulation auf eine zumindest ähnliche Altersgruppe eingeschränkt war (18- bis 79-Jährige).

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

Tabelle 3-0 C:Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige)

	<i>IMS® Disease Analyzer</i> [#]	Hoffmann F. et al. 2011*
2001	4,2 %	-
2002	4,3 %	-
2003	4,5 %	-
2004	5,1 %	5,3 %
2005	5,7 %	5,4 %
2006	5,7 %	5,5 %
2007	6,6 %	6,1 %
2008	6,9 %	6,8 %
2009	7,2 %	-
2010	7,3 %	-
2011	7,8 %	-
2012	6,0 %	-
[#] Eigene Berechnung auf Basis des (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013).		
* Werte berechnet durch Multiplikation der publizierten Gesamtdiabetesprävalenz (Hoffmann,F et al., 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes)		

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des *IMS® Disease Analyzers* hinweist. Diese Daten können daher zur

Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Dapagliflozin + Metformin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden.

Patientenzahl der Zielpopulation

Als Bevölkerung in Deutschland werden 81,92 Millionen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2013) (Referenzjahr 2012) angenommen.

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

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetiker nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013). Für die Gruppe Dapagliflozin + Metformin wurden nur Patienten berücksichtigt, die zwischen 18-74 Jahre alt waren oder die bereits vor ihrem 75. Lebensjahr mit der Therapie mit Dapagliflozin + Metformin begonnen haben (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Wie bereits erwähnt, ergab eine Auswertung der DETECT-Studie (Wittchen,HU et al., 2007), dass die Gruppe der über 74-Jährigen insgesamt 27,9 % der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7 %, Frauen: 27,5 %) (Berechnung aus (Boehringer,I, I, 2011) Modul 3, S. 51). Da lediglich für die Altersgruppe der 18-74-Jährigen eine Zulassung des Präparates existiert, wurde nur diese Gruppe in einer detaillierten Analyse der Patientenzahlen des *Disease Analyzers* (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013) betrachtet. Somit ist der Alterseffekt keineswegs zu vernachlässigen. Weiterhin besteht eine Einschränkung der Population bei einer mindestens mäßiggradigen Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4 in (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014)). Mindestens 20,05 % der Patienten haben eine mindestens mäßiggradige Niereninsuffizienz und müssen deshalb von der Population gemäß Zulassung (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014) ausgeschlossen werden. Diese Patienten (siehe auch Abschnitt 3.2.1) machen zwischen 20,05 % und 24,06 % der Diabetiker aus (Pommer,W, 2007). Die Analyse der Patientenzahlen (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013) muss entsprechend ebenfalls den Faktor Niereninsuffizienz berücksichtigen. In Ermangelung differenzierter Labordaten in der IMS-Datenbank wurden die Diagnosen einer manifesten Niereninsuffizienz sowie die Gabe von Schleifendiuretika als Indikatoren für eine Niereninsuffizienz verwendet. Schleifendiuretika werden in der NVL „Nierenerkrankungen bei Diabetes“ im Rahmen der antihypertensiven Therapie als Kombinationspartner für primär eingesetzte ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten bei stark eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen ((Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010), S. 29). Dapagliflozin + Metformin ist nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Deshalb wird die Kombination der Diagnose Niereninsuffizienz und Gabe von Schleifendiuretika als eine angemessene Näherung der Population mit mindestens mittelgradiger Niereninsuffizienz angesehen. Dieses Vorgehen unterschätzt vermutlich eher die Anzahl der von einer Niereninsuffizienz betroffenen

Patienten, was im Rahmen einer konservativen Schätzung jedoch vertretbar erscheint. Um die getroffenen Anpassungen zu validieren, sind in Tabelle 3-0 D die Zielpopulation wie auch Gesamtpopulation nebeneinander aufgeführt. Hierbei zeigt sich, dass die Effekte „Alter“ (ca. 27,9 %) und „Niereninsuffizienz“ (ca. 20,5 %) nicht immer additiv sind (57,3 % der Gesamtpopulation da $(1-0,279)*(1-0,205)$). Je nach Therapie wird auch eine Überschneidung bestehen, da die Häufigkeit einer Niereninsuffizienz mit dem Lebensalter und der Diabetesdauer zunimmt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013).

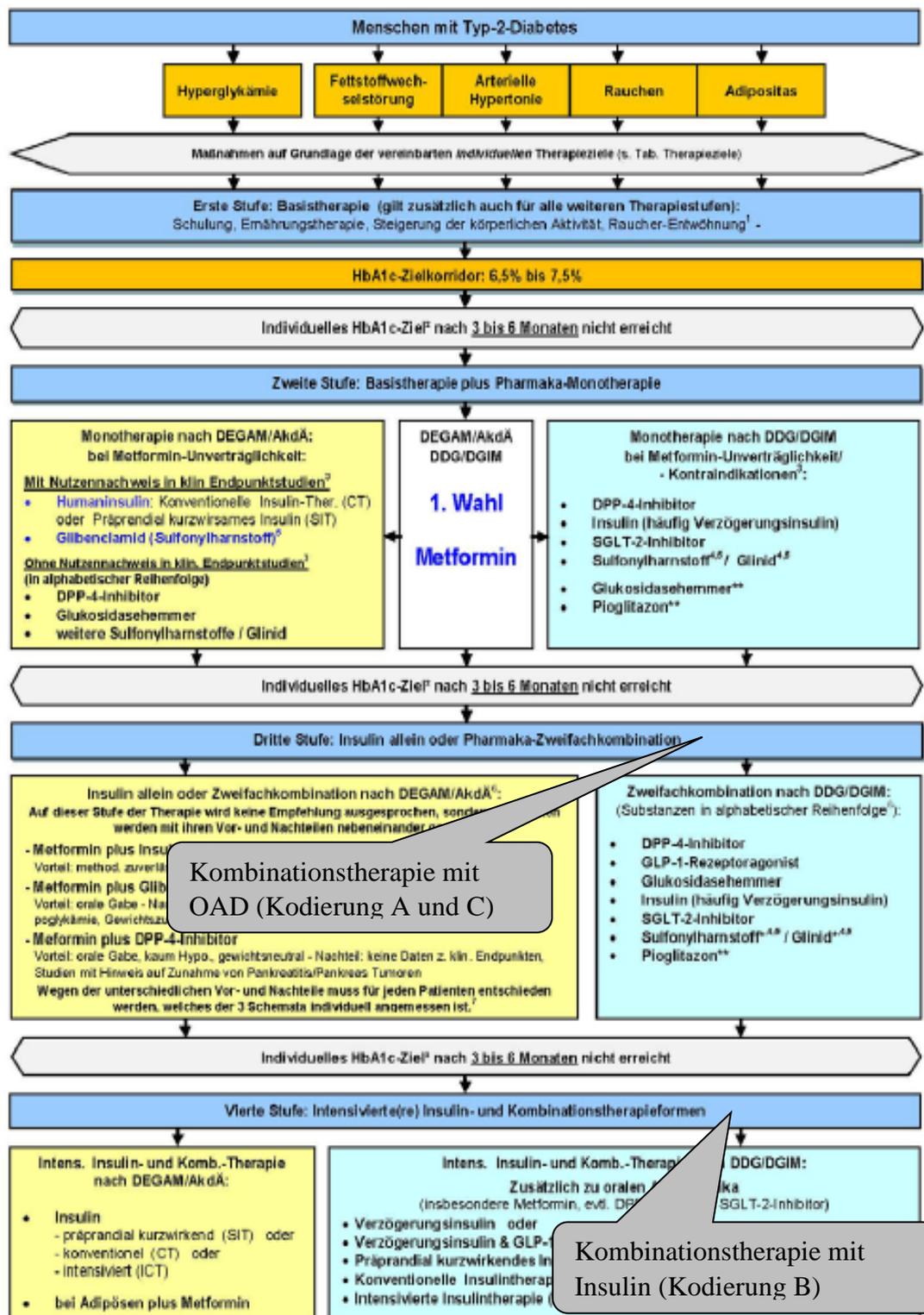
Außerdem muss berücksichtigt werden, dass eine Fixkombination mit Metformin besteht, die gemäß zugelassener Tagesdosierung mindestens 2×850 mg Metformin täglich enthält (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Deshalb wurde die Population daraufhin überprüft, ob mindestens 2×850 mg (1700 mg Tagesdosis) Metformin eingenommen werden, da dies die mit der Fixkombination minimal mögliche und zugelassene Tagesdosis Metformin ist. Schließlich wurde die errechnete Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Es werden 85 % GKV-Versicherte angenommen (69.716.066/81.779.210) (Bundesgesundheitsministerium, 2013).

Die Zahlen zur Detailverteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS. Insgesamt ergaben sich hochgerechnet für Deutschland und das Jahr 2012 3.607.968 Patienten, die in der Praxis waren, mit einem diagnostizierten Typ-2-Diabetes im Alter von 18-74 Jahren, ohne Niereninsuffizienz oder einer Therapie mit Schleifendiuretika. Davon wurden 2.785.419 Patienten medikamentös behandelt im MAT (*Moving Annual Total*, rollierender Zwölf-Monatswert) Stand 12/2012. Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung siehe Referenzen). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (4 %, siehe oben) vorgenommen. Die Anpassung an die Zielpopulation von Dapagliflozin + Metformin ist bei den IMS-Daten bereits bei den Patientencharakteristika (Alter, Nierenfunktion) berücksichtigt. Diese in Tabelle 3-0 D genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach *Disease Analyzer* Daten (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013) für die Kombinationen mit Insulin wie folgt weiter:

Tabelle 3-0 D: Anzahl der Typ-2-Diabetes Patienten mit Insulintherapie in Kombination mit OAD (Jahr 2012)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)
Kombination Insulin mit einem OAD (#)	55.392
Alpha-Glukosidasehemmer + Insuline	874
DPP-4-Inhibitoren + Insuline	10.688
Glinide + Insuline	3.901
Insuline + Metformin	30.390
Insuline + Sulfonylharnstoffe	8.880
Insuline + Glitazone	658
Kombination Insulin mit zwei OAD (#)	81.420
Alpha-Glukosidasehemmer + DPP-4-Inhibitoren + Insuline	78
Alpha-Glukosidasehemmer + Insuline + Metformin	512
Alpha-Glukosidasehemmer + Insuline + Sulfonylharnstoffe	234
DPP-4-Inhibitoren+Metformin in Fixdosiskombination + Insuline	46.176
DPP-4-Inhibitoren + Glinide + Insuline	507
DPP-4-Inhibitoren + Insuline + Metformin	9.516
DPP-4-Inhibitoren + Insuline + Sulfonylharnstoffe	1.326
DPP-4-Inhibitoren + Insuline + Glitazone	39
Glinide + Insuline + Metformin	3.211
Glinide + Insuline + Glitazone	39
Insuline + Metformin + Sulfonylharnstoffe	18.378
Insuline + Metformin + Glitazone	390
Insuline + Sulfonylharnstoffe + Glitazone	39
Insuline + Metformin + Glitazone in Fixdosiskombination	975
Kombination Insulin mit drei OAD (#)	11.222
Summe	148.034
Daten für 2012, eigene Berechnung auf Basis des (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013). (*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter 18-74, keine mäßiggradige oder schwere Niereninsuffizienz), Nicht-GKV-Anteil noch nicht berücksichtigt (#) Kombinationen mit GLP-1-Agonisten sind nicht mit eingeschlossen, da die Indikation von Dapagliflozin + Metformin nur die Kombination mit Insulin einschließt (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014)	

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



Algorithmus A. 5: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Abbildung 4: Therapiealgorithmus der Nationalen S3-Versorgungsleitlinie (NVL) Therapie des Typ-2-Diabetes mit Verweisen auf die Kodierungen A-C

Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013), S. 47.

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Die Zielpopulation wurde immer nach der maximalen Patientenzahl ermittelt, in deren Therapie auf der jeweiligen Therapiestufe ein Bestandteil theoretisch durch die Fixkombination Dapagliflozin + Metformin ersetzt werden könnte. Dies entspricht im größtmöglichen Umfang alle Patienten, die Insulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren OAD erhalten. Patienten die die Zweifachkombination Insulin + Metformin erhalten, wurden in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt, da dies eine Abweichung von der Therapielinie darstellen würde. Mit diesem Vorgehen wird den Empfehlungen des Beratungsgespräches zu Saxagliptin+Metformin (Komboglyze[®]) (Brunschier,E, 2011) gefolgt. Die Patienten, die zu einer Insulin-Monotherapie OAD erhalten und stattdessen Dapagliflozin + Metformin mit Insulin erhalten könnten, sind über die hier beobachteten Kombinationsgruppen Insulin + OAD beschrieben.

Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Wilson-Formel. Die Anpassung auf die GKV Population erfolgt durch Multiplikation der Ergebnisse mit dem Faktor 0,85 (Aktuelle Werte abgerufen über Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin	Erwachsene Patienten mit Typ-2- Diabetes die unter Insulin in Kombination mit Metformin zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73 m ² , Kreatininclearance <60 mL/min und von Patienten, die ≥75 Jahre sind und Patienten, die mit Schleifendiuretika behandelt werden.	Gering+	69.207
+ 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.			

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

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Definitionen der Population mit Insulintherapie entsprechen denen, die vom G-BA empfohlen wurden (Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012a; Hein,B, 2012b) und wie sie aus der Zulassung für Dapagliflozin + Metformin abgeleitet werden können. Aufgrund der in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4B (4.4.2 und 4.4.3), wurde der Zusatznutzen von Dapagliflozin + Metformin für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurde die NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes und das Konsensus-Statement von ADA und EASD (Inzucchi, SE et al., 2012) sowie die darin angeführten Referenzen herangezogen. Zudem wurde auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zudem den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und den in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wie den Langzeiteffekten der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte und dem Auftreten von Hypoglykämien unter der antihyperglykämischen Therapie wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken und dem multizentrischen, prospektiven DiaRegis-Register gesucht (<http://www.herzinfarktforschung.de/index.php/publikationen.html>).

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

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

Zur Epidemiologie wurde nach speziell für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie (http://www.rki.de/cln_234/nn_205760/DE/Content/GBE/gbe__node.html?__nnn=true), der DDG sowie der Gesamtorganisation diabetesDE (<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2011/>) aufgesucht. Bei dieser Suche wurden auf den Internetseiten sowie in den gefundenen Publikationen weitere Referenzen mit relevanten Veröffentlichungen, wie beispielsweise das Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler, B et al., 2010), identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen wie dem Statistischen Bundesamt zu stärker regionalen bzw.

lokalen Daten wie den Daten von einzelnen Krankenkassen vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe falls notwendig gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. AstraZeneca and Bristol-Myers, Squibb. NCT00660907: Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Combination With Metformin in Type 2 Diabetes Patients. 2010 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660907?term=NCT00660907&rank=1>.
2. AstraZeneca and Bristol-Myers, Squibb. NCT01730534: Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730534>.
3. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (8): 1121-1129.
4. Bloomgarden ZTC. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes care* 2008; 31: 1913-1919.
5. Boehringer, Ingelheim, I. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta). 2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
6. Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9 (53): 1-14.
7. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin+Metformin).
8. Brunschier, E. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus [unveröffentlicht].

9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. 2010 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
11. Bundesgesundheitsministerium. Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf.
12. Burger M, Tiemann F. [Diabetes mellitus in Germany. Review of the situation according to the 2003 Telephone Health Survey]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2005; 48 (11): 1242-1249.
13. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010; 9 (7): 551-559.
14. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. Clin Ther 2008; 30 (10): 1893-1907.
15. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1477-1483.
16. Drösler, Saskia, Hasford, J. +, Kurth, Bärbel Maria, Schaefer, Marion, Wasem, J. +, and Wille, Eberhard. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. 2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/>.
17. Ehlers PF. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. Klinikarzt 2011; 40 (6+7): 296-299.
18. Einecke D. Langfristiger Überlebensvorteil. MMW-Fortschr Med 2008; 150: 14-16.
19. Ellert, U., Wirz, J., and Ziese, T. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht. 2006 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.gbe->

bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=12453&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=47981627&p_lfd_nr=2.

20. FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. 2008 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
21. FDA. Background Document Dapagliflozin, BMS-512148, NDA 202293. 13.6.2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf>.
22. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care* 2011; 34 Suppl 2: S132-S137.
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. 2013 [Zugriff: 7.11.2013]. URL: www.gbe-bund.de.
24. Graf, Ch. Regionale Prävalenzen des Diabetes mellitus in Deutschland - Eine Auswertung mittels GKV-Daten der BARMER GEK Regionale Prävalenzen des Diabetes mellitus in Deutschland. 18.9.2013 [Zugriff: 21.11.2013]. URL: <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Aktuelle-Pressemitteilungen/131113-Diabetes-Atlas/PDF-Diabetes-Verteilung.pdf>.
25. Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., Kretschmann, J., and Weber, A. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf.
26. Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer [online]. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes* 2011. 2011
27. Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer [online]. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes* 2012. 2012 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute_und_Mediziner/Gesundheitsberichte/Gesundheitsbericht_2012.pdf.
28. Hauner H, Köster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104:A: 2799-2805.
29. Häussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: *DE d* (Ed.). *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. S. 1-13.
30. Heidemann, C., Du, Y., and Scheidt-Nave, C. Diabetes mellitus in Deutschland. 6.5.2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?blob=publicationFile.

Dapagliflozin + Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

31. Hein, B. Ergänzung der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2011-B-35 Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
32. Hein, B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht]. 8-11-2013b.
33. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28 (8): 919-923.
34. Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., and G, Giani. Diabetes mellitus. 2005 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=9432&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=7657089&p_lfd_nr=1.
35. IMS Disease Analyzer MAT 12/2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers [unveröffentlicht]. 8-11-2013.
36. International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas - Sixth edition. 2013 [Zugriff: 16.12.2013]. URL: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
37. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care 2012; 55 (6): 1577-1596.
38. IQWiG. Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten. 7.11.2011a [Zugriff: 8.11.2013a]. URL: https://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex_override_command=element&random=d4e235.
39. IQWiG. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011. 2011b [Zugriff: 8.11.2013b]. URL: https://www.iqwig.de/v09-04-systematische-leitlinienrecherche-und.986.html?tid=1253&phlex_override_command=element.
40. Kellerer M, Häring HU. Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU GB (Ed.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2011. S. 73-84.
41. Klausmann G. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. Ars Medici 2010; 24: 996-998.
42. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS). Bundesgesundheitsblatt 2012 2012: 1-11.

43. Lange, C. and Müters, S. Daten und Fakten : Ergebnisse der Studie - Gesundheit in Deutschland aktuell 2010. 2012 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?__blob=publicationFile.
44. Lange, C. and Ziese, T. Daten und Fakten; Ergebnisse der Studie - Gesundheit in Deutschland aktuell 2009. 2010 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile.
45. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. Eur J Health Econ 2005; 6: 197-202.
46. Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. 2004; 27: 407-414.
47. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. Diabetes Obes Metab 2009; 11 (12): 1138-1144.
48. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. Diabetes care 1994; 17: 1397-1403.
49. Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A., and Juhnke, C. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process. 1-11-2013. Abstract.
50. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Educ 2007; 33: 1014-1029.
51. Ott P, Benke I, Stelzer J, Kohler C, Hanefeld M. ["Diabetes in Germany"(DIG) study. A prospective 4-year-follow-up study on the quality of treatment for type 2 diabetes in daily practice]. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134 (7): 291-297.
52. Pfister M, Whaley JM, Zhang L, List JF. Inhibition of SGLT2: a novel strategy for treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther 2011; 89 (4): 621-625.
53. Pieper L, Wittchen HU, Glaesmer H, Klotsche J, Marz W, Stalla G, et al. [Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2005; 48 (12): 1374-1382.
54. Pommer W. Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland. Nephrologe 2007; 2 (5): 313-318.
55. Porzsolt F, Clouth J, Deutschmann M, Hippler HJ. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. Health Qual Life Outcomes 2010; 8: 125.

56. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/Gü F4 cohort study. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 1212-1219.
57. Rathmann W, Tamayo T, Schulze M, Scheidt-Nave C, Rothe U. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? [online]. Deutsche Diabetische Gesellschaft. 2011 [Zugriff: 08.11.2013]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/Stellungnahme_AG_EPI_310511.pdf.
58. Regionalbüros von WHO und IDF. Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration. 1989 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.diabetiker-hannover.de/diab_hannover/archiv/svd.htm.
59. Reinauer H, Scherbaum W. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106;17: 805-806.
60. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD006063.
61. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009; 15: e22-e33.
62. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32 (15): 1900-1908.
63. Thefeld W. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No: S85-S89.
64. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients - an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 66.
65. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
66. von Lengerke T, Hagenmeyer EG, Gothe H, Schiffhorst G, Happich M, Haussler B. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118 (8): 496-504.
67. von Lengerke T, Krauth C. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas* 2011; 69 (3): 220-229.

68. Wille E, Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, et al. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ* 2011; 12 (3): 205-218.
69. Wittchen HU, Pieper L, Eichler T, Klotsche J. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. In: Kirch W, Badura B, Pfaff H (Ed.). *Prävention und Versorgungsforschung*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 315-28.
70. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. 1999 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf.
71. Yu AP, Wu EQ, Birnbaum HG, Emani S, Fay M, Pohl G, et al. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (9): 2157-2169.
72. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes care* 2005; 28: 2948-2961.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein	Alle Patienten der Zielpopulation	oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 5 mg Dapagliflozin / 850 mg bzw. 1000 mg Metformin	kontinuierlich	365
Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 IU) Unter Berücksichtigung des Unterschieds in der Insulindosis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	kontinuierlich	365
Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 1000 mg	kontinuierlich	365
Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 IU)	kontinuierlich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

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

Die Fixkombinationstherapie aus Dapagliflozin + Metformin wird zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg Dapagliflozin und mindestens 1700 mg Metformin (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Zur Gegenüberstellung der Kosten wurde als Vergleichstherapie Metformin + Insulin aufgeführt, wie vom G-BA empfohlen (Brunschier,E, 2011; Hein,B, 2012a; Hein,B, 2012b).

Insulin bildet in Kodierung B eine gemeinsame Basis sowohl für die Zielpopulation als auch für die Vergleichstherapie. Es besteht prinzipiell eine Vielzahl an möglichen Insulinschemata, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Für die Darstellung in Modul 3 wird deshalb analog

dem Arzneiverordnungsreport (Freichel, M et al., 2013) die definierte Tagesdosis (DDD) für Insulin als Ausgangsbasis verwendet.

Die Tagesdosis für Metformin wie auch diejenige für Insulin entstammen der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit festgelegten DDDs für 2013 (DIMDI, 2013) und den aktuellen Fachinformationen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein	Alle Patienten der Zielpopulation	oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 5 mg Dapagliflozin / 850 mg bzw. 1000 mg Metformin	365
Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 IU) Unter Berücksichtigung des Unterschieds in der Insulindosis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	365
Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 1000 mg	365
Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 IU)	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5 mg/ 850- 1000 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 = 365DDD DDD=10 mg Dapagliflozin (= 2 Tabletten à 5 mg) +1700 mg Metformin (= 2 Tabletten à 850 mg) bzw. 2000 mg Metformin (= 2 Tabletten à 1000 mg)
Insulintherapie	Alle Patienten der Zielpopulation	365	40 I.E.	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD+Differenz Insulindosis DDD=40 I.E. (DIMDI, 2013) Differenz beim Insulinverbrauch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Siehe Tabelle 4-36 Modul 4B
Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	1000 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD 2000 mg Metformin (=2 Tabletten à 1000 mg)

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	40 I.E.	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD DDD=40 I.E. (DIMDI, 2013)

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

Angaben zu Daily Defined Doses (DDD)

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (*Daily Defined Dosis*, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2013 angeführt sowie auf den Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wird die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichte amtliche deutsche Fassung zugrunde gelegt (DIMDI, 2013).

Angaben zur Insulindosis

Wie in Modul 4 auf der Basis von RCT-Daten gezeigt wird, besteht ein Unterschied in der Insulindosis zwischen der mit Dapagliflozin + Metformin und der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapierten Gruppe. Dieser Punkt muss bei den Behandlungskosten angemessen berücksichtigt werden. Als Schätzer für die bei den Kosten betrachteten 1-Jahres-Zeiträume eignen sich am ehesten die 104 Wochen-Daten aus der RCT (Studie 1690C00006). Eine Insulindosis-Titrierung muss bei der Betrachtung der Insulindosis in die Analyse mit eingeschlossen werden – sie ist ja eben gerade relevant– weshalb die *Repeated-Measurements*-Analyse hier geeignete Zahlen liefert.

Die Patienten in der RCT (siehe Modul 4 B) bekamen Ausgangsdosierungen von Insulin von ~80 I.E., während die DDD 40 I.E. beträgt. Um die Unterschiede transparent darzustellen, werden deshalb die Kostenunterschiede aus der im Therapieregime mit Dapagliflozin + Metformin eingesparten Insulindosis als Extrazeile in den folgenden Tabellen eingefügt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein	Xigduo [®] 5 mg / 850-1000 mg*: Xigduo [®] 5 mg/850 mg Filmtabletten - 56 Stck. (4x14) PZN 10126297 AVP in Euro:74,35	69,04
	Xigduo [®] 5 mg/850 mg Filmtabletten – 196 Stck. (2x98(7x14)) PZN 10126564 AVP in Euro: 232,78	218,70
	Xigduo [®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten – 56 Stck. (4x14) PZN 10126587 AVP in Euro: 74,35	69,04
	Xigduo [®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten -196 Stck. (2x98(7x14)) PZN 10126593 AVP in Euro: 232,78	218,70
Insulintherapie	Durchstechflasche (Wirkstärkenäquivalenzfaktor 40, Packungsgröße 50): 59,63 €(FB) (Referenz Festbetrag Stand 01.10.2013)	57,83 €
Metformin	Metformin 1000 mg (Referenz: Metformin Atid, Preisstand Lauertaxe 15.01.2014) Packung mit 180 Tabletten: 16,31 €(FB)	14,51 €
Insulintherapie	Durchstechflasche (Wirkstärkenäquivalenzfaktor 40, Packungsgröße 50 St): 59,63 €(FB)	57,83 €
FB: Festbetrag Quelle für Festbetrag von Insulin (GKV,S, 2013) * Die Wirkstärke Forxiga 5 mg wird laut Fachinformation nur bei einem sehr geringen Anteil von Patienten zu Beginn der Behandlung angewendet: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Aus diesem Grund wird in den folgenden Kostenberechnungen nur Bezug auf die Wirkstärke Xigduo 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird.		

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

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

Alle Berechnungen für Dapagliflozin + Metformin sind auf Basis der seit dem 15.07.2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der neuen, nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2013 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a SGB V wie folgt berechnet: GKV-relevanter Arzneimittelpreis=Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt. Gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 Euro kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto), bei generischen Substanzen 10 %.

Die Kosten für Xigduo[®] 10 mg / ≥ 1700 mg betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 156 Tabletten 232,78 € Hiervon sind 7 % (vom Herstellerabgabepreis von 175,42 € d. h. 12,28 €) gesetzlicher Herstellerrabatt und 1,80 € Apothekenabschlag abzuziehen. Somit ergeben sich:

$$232,78 \text{ €} - 12,28 \text{ €} - 1,80 \text{ €} = 218,70 \text{ €}$$

Analog dazu wurden die Preise für die anderen am Markt befindlichen Arzneimittel berechnet. Die Kosten für Arzneimittel mit Festbeträgen wurden anhand der für 2013 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV,S, 2013) bzw. den Angaben in der Lauertaxe. Vom Festbetrag wurde jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen, da für Arzneimittel mit Festbetrag nach § 35 oder § 35a SGB V auf der Basis von § 130a Abs. 3 SGB V keine Abgabe nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V gilt. Zwar kann für festbetragsregelte Substanzen dennoch nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Abschlag in Höhe von 10 % anfallen, jedoch sind Arzneimittel vom Herstellerrabatt ausgeschlossen, deren Apothekeneinkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer mindestens um 30 % niedriger als der jeweils gültige Festbetrag liegt. Aufgrund dieser Variabilität in der Berechnung und da laut Lauer-Taxe heute für die Substanzen kein Herstellerrabatt besteht, wird nicht von einem Abschlag in Höhe von 10 % für festbetragsregelte Substanzen ausgegangen.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

Für die Medikamentenkosten für Insulin wurde die kostengünstigste Durchstechflasche gemäß Festbetragsliste angenommen (GKV,S, 2013), obgleich in der Realität Kosten pro DDD von 1,25 Euro beobachtet werden (Mengel,K, 2011), da verschiedene Insuline

eingesetzt werden. Damit ergäben sich für ein Jahr bei einer DDD pro Tag Jahrestherapiekosten von 456,25 Euro (Apothekenverkaufspreis) versus den konservativerweise für Tabelle 3-6 zugrunde gelegten 435,30 Euro (59,63 € x 7,3 Packungen pro Jahr).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

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

*Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74 Jahren	Serumwertes)		
Insulintherapie	Alle Patienten der Zielpopulation	Nadeln / Zubehör zur Applikation des Insulins	Täglich 1-3x; bei Basalinsulin+OAD mind. 1x täglich	365
	Alle Patienten der Zielpopulation	Blutzuckermessung: Teststreifen	Täglich ca. 1-2x	365
	Alle Patienten der Zielpopulation	Blutzuckermessung: Lanzetten	Täglich ca. 1-2x	365
Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1x pro Jahr	1
	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	2-4x pro Jahr	3
Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Nadeln / Zubehör zur Applikation des Insulins	Täglich 1-3x; bei Basalinsulin+OAD mind. 1x täglich	365
	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Blutzuckermessung: Teststreifen	Täglich ca. 1-2x	365
	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Blutzuckermessung: Lanzetten	Täglich ca. 1-2x	365

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

Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo® 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo® 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Gemäß der Fachinformation (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014) für Dapagliflozin + Metformin (Xigduo[®]) ist bei allen Patienten die Nierenfunktion zu überwachen. Hinsichtlich der Nierenfunktion gelten für ältere Patienten die gleichen Empfehlungen wie für alle Patienten.

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

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

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

Metformin

Analoge Anforderungen wie für Dapagliflozin ergeben sich aus der Fachinformation für Metformin (Glucophage[®]) (Merck,SG, 2010).

Insulintherapie

Gemäß NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013) kann *„Metformin [...] prinzipiell mit anderen oralen Antidiabetika und mit Insulin kombiniert werden und besitzt in der Kombination eine ähnlich große HbA1c-senkende Wirkung wie bei Monotherapie“*. Hier wird daher auf die Kombination Insulin + Metformin fokussiert, da dieser Fall zudem der Zielpopulation und der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. In einer ergänzenden Niederschrift zur Beratungsanforderung vom 28.03.2012 hat der G-BA diesen Punkt auch betont: *„Metformin sollte, sofern nach der patientenindividuellen ärztlichen Einschätzung geeignet, wegen der belegten positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden“* (Hein,B, 2012a).

Aus Sicht der Ressourcenverbräuche gilt vereinfacht: Möglich ist u. a. die sogenannte basal unterstützte orale Therapie, die aus der einmaligen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins und OAD besteht. Weiterhin gibt es eine konventionelle Insulintherapie, bei der ein bis zwei Injektionen aus Mischinsulin erfolgen und schließlich eine supplementäre Insulintherapie, bei der eine (dreimal tägliche) Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten erfolgt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). Bei allen Verabreichungsformen ist eine Kombination mit einem OAD möglich. Im Sinne einer konservativen Annahme und der häufigen medizinischen Praxis folgend, wird von einer nur einmal täglichen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zusätzlich zum OAD (Dapagliflozin + Metformin) ausgegangen.

Die Applikation des Insulins erfolgt per Fertigspritze oder Insulin-Pen. Die NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ stellt fest, dass „die Insulintherapie [...] heute durch Injektionshilfen wesentlich einfacher geworden [ist].“ Für diese Anwendung sind Nadeln notwendig, die pro Injektion – beim angenommenen Basalinsulin-Schema also einmal pro Tag – anfallen.

Blutzuckermessungen erfolgen bei der Insulintherapie in der Regel durch den Patienten selbst. Für die Kombination OAD + Insulin gilt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013): „Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie (Einsatz von Mischinsulinen) sind ein bis zwei Messungen pro Tag empfohlen.“ In einer konservativen Schätzung wird von im Mittel einer Messung pro Tag ausgegangen (365 Messungen pro Jahr). Epidemiologisch wurden hingegen an einer Versicherten-Stichprobe – über alle Diabetiker – 665 Messungen pro Jahr beobachtet (Hauner,H et al., 2007), das sind ~1,8 Messungen pro Tag. Deshalb erscheint eine Messung pro Tag als konservative Annahme. Bei jeder Blutzuckermessung sind in der Regel auch sterile Einmal-Lanzetten, also eine pro Messung, notwendig.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ¹
Leberfunktionstest	5,25
Transaminasen	0,50
Kreatinin	0,25
Blutfette	0,50
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	0,50
Nadeln zur Applikation des Insulins	0,269
Blutzuckermessung: Teststreifen	0,50
Blutzuckermessung: Lanzetten	0,113
¹ Erläuterungen und Begründung siehe unten	

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

In Tabelle 3-8 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter ergeben. Die Kosten der GKV-Leistungen pro Einheit setzen sich aus den unten in Tabelle 3-0 E aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-(Einheitlicher Bewertungsmaßstab) Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen. Als Leberfunktionsparameter wurden die in der Literatur gängigen Laborwerte (Harris,E, 2005) verwendet (siehe Tabelle 3-0 E).

Für nicht in Euro bewertete Leistungen werden als Orientierungspunktwert 3,5363 Cent/Punkt angenommen (für 2013, Zugriff 18.09.2013 unter <http://www.kbv.de/43871.html>). Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im EBM-Katalog enthalten.

Tabelle 3-0 E: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

Laborparameter	EBM-Ziffer	Kosten (€)*
Leberfunktion		
AP ¹	32068	0,25
Bilirubin gesamt	32058	0,25
Gamma-GT ²	32071	0,25
GOT ³	32069	0,25
GPT ⁴	32070	0,25
Thromboplastinzeit (Plasma)	32113	0,60
Albumin	32435	3,40
Niere		
Kreatinin	32066	0,25
Blutfette		
Cholesterin	32060	0,25
Triglyceride	32063	0,25
Blutbild		
Leukozyten	32036	0,25
Thrombozyten	32037	0,25
Blutzucker		
Fruktosamin	k. A.	k. A.
Glukose	32057	0,25
HbA1c ⁵	32094	4,00
Harnzucker	Nicht zutreffend	Nicht berechnungsfähig
k. A.: keine Angaben (im EBM nicht aufgeführt)		
¹ AP: Alkalische Phosphatase		
² GT: Gamma-Glutamyl-Transferase		
³ GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST= Aspartat-Aminotransferase)		
⁴ GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT= Alanin-Aminotransferase)		
⁵ HbA1c: Glykiertes Hämoglobin		
(*) EBM-Ziffern und ausgewiesener Euro-Betrag lt. EBM Katalog gültig ab 03/2013		

Anmerkung: Blutentnahmekosten erscheinen für Kodierung B angesichts einer Patientenpopulation mit intensiv behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus und damit verbundenen regelmäßigen, häufigen Arztbesuchen als weniger relevant. Zudem unterscheiden sich die Gruppen hier nicht wesentlich, sodass durch diesen Punkt keine Verzerrung der Ergebnisse erfolgt. Deshalb wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Aufführung dieser Kosten verzichtet.

Insulinbezogene Kosten

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Auf der Basis der publizierten Literatur finden sich für Deutschland nur wenige, in peer-Review Journalen veröffentlichte Daten zu den Kosten der Insulin-Applikation und den Kosten der notwendigen Kontrollen. In einer Publikation aus dem Jahr 2009 finden sich mit Kostenbasis 2008 (Bretzel, RG et al., 2009):

- Einmalnadeln zur Insulinapplikation: 0,269 €/Nadel
- Blutzuckerteststreifen: 0,658 €/Teststreifen
- Lanzetten: 0,113 €/Lanzette

Nach Validierung der genannten Kosten durch andere Quellen (u. a. Freihandsuche in KV-Informationen sowie Preisrecherche bei Versandapotheken) erscheinen diese Werte als realistische Schätzer, die Kosten für die Blutzuckerteststreifen allerdings als zu hoch angegeben: hier existieren teilweise Rabattverträge bzw. Preis-Volumenvereinbarungen. Beispielfhaft wurden diese als Übersicht (05/2013, gültig ab 10/2013) von der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe veröffentlicht (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL), 2013). Für die Primärkassen beinhalten diese Verträge eine Preisspanne (günstigere Gruppe B) von 18,00 € netto - 21,42 € brutto für 50 Teststreifen bis zu 20,85 € netto-24,81 € brutto. Das entspricht Stückpreisen brutto zwischen 0,4284 € und 0,4962 €. Die Preisgruppe A liegt brutto zwischen 27,67 € und 31,06 €, d. h. 0,5534 € und 0,6212 €. Die Vereinbarungen mit den anderen Kassenarten liegen in ähnlicher Größenordnung bzw. eher etwas höher. Angesichts dieser Vereinbarungen wird deshalb ein mittlerer Wert pro Teststreifen von 0,50 € als ein realistischer mittlerer Schätzer angesehen. Dies entspricht auch analog der EBM-Pauschale 32880 (Laborpauschale für Untersuchungen im Zusammenhang mit der Gebührenordnungsposition 01732), die mit 0,50 € bewertet ist. Wird die quantitative Glukosebestimmung nach EBM-Ziffer 32025 in der Arztpraxis erbracht, so werden unter bestimmten Voraussetzungen sogar 1,60 € vergütet, wobei dabei Gerätekosten für die Trockenchemie mit abgedeckt werden sollen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	0,25	7.786 (45 % der 69.207 Population = 31.143)
	Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	0,75 (3x 0,25 €)	28.548 (55 % der 69.207 Population = 38.064)
Insulintherapie	Alle Patienten der Zielpopulation	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	98,19 (365*0,269 €)	6.795.435 (Population = 69.207)
	Alle Patienten der Zielpopulation	Blutzuckermessung: Teststreifen	182,50 (365*0,50 €)	12.630.278 (Population = 69.207)
	Alle Patienten der Zielpopulation	Blutzuckermessung: Lanzetten	41,25 (365*0,113 €)	2.854.789 (Population = 69.207)
Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit normaler Nierenfunktion	Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	0,25	7.786 (45 % der 69.207 Population = 31.143)
	Alle Patienten der Vergleichstherapie mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	0,75 (3x 0,25 €)	28.548 (55 % der 69.207 Population = 38.064)
Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	98,19 (365*0,269 €)	6.795.435 (Population =

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
				69.207)
Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Blutzuckermessung: Teststreifen	182,50 (365*0,50 €)	12.630.278 (Population = 69.207)
	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Blutzuckermessung: Lanzetten	41,25 (365*0,113 €)	2.854.789 (Population = 69.207)

Gemäß der Daten aus einer deutschen DMP-Auswertung weisen rund 55 % der Diabetes-Patienten eine leichtgradige Niereninsuffizienz auf (Pommer,W, 2007). Deshalb wurde dieser Prozentsatz für die Verteilung der Häufigkeiten der Kontrolluntersuchungen auf der Basis des Kriteriums Niereninsuffizienz angenommen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin allein	Alle Patienten der Zielpopulation mit normaler Nierenfunktion	813,56+0,25	25.344.485 (45 % der 69.207 Population = 31.143)
	Alle Patienten der Zielpopulation mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten im Alter von 65-74	813,56+0,75	30.995.896 (55 % der 69.207 Population = 38.064)
	Gesamte Zielpopulation		56.340.381
Insulintherapie	Alle Patienten der Zielpopulation	744,10 (321,94+422,16(7,3*57,83))	51.496.929
	Alle Patienten der Zielpopulation Unterschied Insulindosis	-41,27 (-3,91IE ¹ / 40 IE*365/50* 57,83 €)	-2.856.173
Kombinationstherapie Dapagliflozin + Metformin mit Insulin	Gesamte Zielpopulation (N= 69.207)		104.981.137
Metformin	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	59,66 (= 58,91+0,75)	2.270.898 (55 % der 69.207 Population = 38.064)
	Gesamte Zielpopulation		4.113.318
Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	744,10	51.496.929
Metformin+Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie		55.610.247
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
¹ Die Höhe der Insulineinsparung ergibt sich aus den Angaben zur Woche 48 aus der Studie D1690C00006.			

Erläuterung:

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

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

Packungsgröße: 196 Tabletten

Kosten pro Packung (196 Tabletten): 218,70 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 730 Tabletten

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

→ Medikamenten-Kosten für Dapagliflozin + Metformin betragen demnach 813,56 € pro Patient und Jahr

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

Eine Insulineinsparung durch Dapagliflozin + Metformin wurde jeweils bei den Kosten der Insulintherapie berücksichtigt.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Ereignissen resultieren, gemäß der vorgegebenen Methodik nicht berücksichtigt werden. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht insbesondere eine Adipositas beim Typ-2-Diabetes Zusatzkosten (von Lengerke,T et al., 2010; von Lengerke,T et al., 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten auch schon kurzfristig reduzieren (Yu,AP et al., 2007). In der Kombination von Gewichtseffekt sowie den weiteren

Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile (siehe Modul 4), sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Wille,E et al., 2011).

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Darstellung der Versorgungsanteile ist für die Fixkombination (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014) zunächst das Alter (≥ 18 Jahre) und Nierenfunktion sowie die minimale Tagesdosis für Metformin von 1700 mg zu berücksichtigen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, konnten diese Einschränkungen bei der Darstellung der Zielpopulation anhand der Auswertung des *Disease Analyzers* (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013) berücksichtigt werden, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

Gemäß Fachinformation (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014) sind für die Fixkombination Dapagliflozin + Metformin zunächst Alter und Nierenfunktion zu berücksichtigen. So ergab wie bereits dargestellt eine Auswertung der DETECT-Studie (Wittchen,HU et al., 2008), dass die Gruppe der über 74-Jährigen insgesamt 27,9 % der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5 %) (Berechnung aus (Boehringer,I, I, 2011) Modul 3, S. 51). Dapagliflozin + Metformin wird nicht empfohlen bei

moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (Abschnitt 4.4 in(Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). Wie in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist diese Population zu etwa 20,05 % epidemiologisch bei Typ-2-Diabetes vertreten (Pommer,W, 2007) und reduziert entsprechend die Zielpopulation. Diese beiden Effekte konnten bei der Darstellung der Zielpopulation anhand der Auswertung des *Disease Analyzers* (IMS Disease Analyzer MAT 12/2012, 2013) berücksichtigt werden, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Mögliche Steuerungswirkungen durch Therapiehinweise, Leitlinien etc. können die Versorgungsanteile deutlich beeinflussen, sind aber schwer in nachvollziehbarer Weise zu quantifizieren (IQWiG, 2011). Die Summe dieser Effekte ist in den beobachteten Anteilen des Marktes implizit berücksichtigt. Allerdings stellen alle bisherigen Darstellungen zur Anzahl von GKV-Patienten – insbesondere in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.5 – die Maximalanzahl dar, d. h. wenn der Versorgungsanteil 100 % wäre.

Spezifisch für die Diabetestherapie scheint bedeutsam, dass Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMPs und Leitsubstanzquoten. So regeln die DMPs, welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Human-Insulin (G-BA, 2009). Während dies nicht normativ die Medikamentenwahl beeinflusst, so beinhalten doch die Verträge in der Regel eine oder mehrere Arzneimittelklassen (z. B. Metforminanteil) als Qualitätsziel. Aufgrund der damit gekoppelten Vergütung besteht ein Anreiz für den behandelnden Arzt, diese Ziele auch umzusetzen (beispielhaft Vertrag in Nordrhein (Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO), 2010). In der Wirkung bedeutet dies, dass der Versorgungsanteil der nicht im DMP enthaltenen Medikamente reduziert wird. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Einflussfaktoren ist eine Quantifizierung für Dapagliflozin + Metformin in der Anwendung (Kodierungen A-C) jedoch nicht verlässlich möglich. Hingegen bestehen sehr klar definierte Vorgaben für das die Diabetes-Arzneimitteltherapie regulierende Instrument Leitsubstanzquoten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013).

Tabelle 3-0 F: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2014

Arzneimittelgruppe (Leitsubstanzquote)	A09 Antidiabetika, exklusive Insuline
KV	(Sulfonylharnstoffe und Metformin)
Baden Württemberg	87,2 %
Bayern	84,1 %
Berlin	89,1 %
Brandenburg	85,5 %
Bremen	94,4 %
Hamburg	88,7 %
Hessen	86,3 %
Mecklenburg-Vorpommern	83,6 %
Niedersachsen	89,3 %
Nordrhein	87,8 %
Rheinland-Pfalz	84,3 %
Saarland	89,3 %
Sachsen	84,4 %
Sachsen-Anhalt	85,9 %
Schleswig-Holstein	89,9 %
Thüringen	85,6 %
Westfalen-Lippe	89,2 %
Zielwert 2013	87%
Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013)	

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

Bisher beobachtete Entwicklung

Hinzu kommt, dass realistischerweise eher eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung für Dapagliflozin zu erwarten ist, da – selbst auch für diejenigen Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet ist – alternative Therapieoptionen existieren (z. B. DPP-4-Inhibitoren). Im Übrigen sind auch die Versorgungsanteile dieser alternativen Therapieoptionen nur allmählich über die Jahre angewachsen. Der Anteil der Typ-2-Diabetiker, die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach Markteinführung von Sitagliptin (dem ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe) lediglich 7 % (hier nur berücksichtigt Patienten zwischen 18 und 74 Jahren

und nur solche ohne Niereninsuffizienz oder Schleifendiuretika). Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Dapagliflozin in der Fixkombination einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil im dritten Jahr nach Markteinführung (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012).

Vor dem Hintergrund des beobachteten hohen Anteils von Fixkombinationen bei den DPP-4-Inhibitoren in Deutschland, kann davon ausgegangen werden, dass es in nicht unerheblichem Anteil zur Substitution der freien Kombination Dapagliflozin + Metformin durch die Fixkombination kommen wird.

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4) sind keine deutlich unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse für Dapagliflozin + Metformin gegenüber der Vergleichstherapie beobachtet worden. Aufgrund dieser Daten lässt sich in der statischen Betrachtung keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen erwarten. Das dynamische Modell berücksichtigt die beobachtete Persistenz bereits.

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

Es ist hinlänglich bekannt, dass für die Lebensqualität der Patienten, insbesondere das Auftreten von Hypoglykämien und der Gewichtseffekt eine wichtige Rolle spielen, wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt (Marrett,E et al., 2009). Aufgrund des therapeutischen Profils von Dapagliflozin erscheint deshalb eine gewisse Patientenpräferenz für Dapagliflozin + Metformin innerhalb der OAD wahrscheinlich.

Ferner könnte die fixe Kombination aus Dapagliflozin und Metformin bei Typ-2-Diabetes zu einer Vereinfachung der Therapie beitragen und deshalb von Patienten bevorzugt werden. Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte spezifisch für Xigduo[®] ist zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweils gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Typ-2-Diabetes um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Steuer-Einträge (Stand Januar 2014), der Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der seit 2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Zusatzkosten wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel-Fachinformationen und den im EBM-Katalog angegebenen Vergütungen für Laboruntersuchungen berechnet. Die Informationssuche orientierte sich am Vorgehen der evidenzbasierten Medizin (von gesicherten, offiziellen Quellen absteigend zu weniger validen Datenquellen). Eine Literatursuche (Handsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden

Datenbanken (Medline, Embase). Zusätzlich erfolgte bei ökonomischen Daten und Informationen immer eine Validitätsüberprüfung anhand einer Freihandsuche, insbesondere in den Informationen der kassenärztlichen Vereinigungen, der GKV (insbes. des Spitzenverbands, des Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WidO)), des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und sowie in Gutachten, aber auch in den Informationen anderer z. B. der Berufsverbände.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Boehringer, Ingelheim, I. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta). 2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
2. Bretzel RG, Dippel FW, Linn T, Neilson AR. Comparison of treatment costs in inadequately controlled type 2 diabetes in Germany based on the APOLLO trial with insulin glargine. J Med Econ 2009; 12 (2): 87-97.
3. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dapagliflozin Modul 3D. 22.11.2012 [Zugriff: 21.1.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-201/2012-11-22_Modul3D_Dapagliflozin.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin+Metformin).
5. Brunschier, E. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus [unveröffentlicht].
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
7. DIMDI. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. 2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: [http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf?action=Ich akzeptiere](http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf?action=Ich%20akzeptiere).
8. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed.). Arzneiverordnungsreport 2011. Springer; 2013. S. 343-68.

9. G-BA. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. 2009 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/62-492-7/2005-08-15-RSAV12.pdf>.
10. GKV, Spitzenverband. Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen Stand: 01.10.2013 Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V. 1.10.2013 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten_/Linien_20131001_sort_FB-Gruppe.pdf.
11. Harris E. Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2005; 23 (3): 115-119.
12. Hauner H, Köster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104 (41): 2799-2805.
13. Hein, B. Ergänzung der Niederschrift zur Beratungsanforderung 2011-B-35 Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
14. Hein, B. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35, Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [unveröffentlicht].
15. IMS Disease Analyzer MAT 12/2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers [unveröffentlicht]. 8-11-2013.
16. IQWiG. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19. 28.12.2011 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2014. 26.9.2013 [Zugriff: URL: http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf].
18. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). DMP-Vertrag: Diabetes mellitus Typ 2. 1.1.2010 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: http://www.kvno.de/downloads/vertraege/dmp_diab2_vertrag.pdf.
19. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL). InVo, Information zu Verordnungen in der GKV. Preisvereinbarung und Preisliste Blutzuckerteststreifen. 1.5.2013 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/invo/blut_harn_test_preisliste_anlage_3_invo.pdf.
20. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (12): 1138-1144.

21. Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed.). Arzneiverordnungsreport 2011. 11 ed. Springer; 2011. S. 351-76.
22. Merck, Serono GmbH. Fachinformation Glucophage. 2010 [Zugriff: 8.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Glucophage_30/WC500011044.pdf.
23. Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A., and Juhnke, C. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process. 1-11-2013. Abstract.
24. Pommer W. Nephropathie bei Diabetespatienten. Prävalenz in Deutschland. Nephrologe 2007; 2 (5): 313-318.
25. Scherbaum WA, Goodall G, Erny-Albrecht KM, Massi-Benedetti M, Erdmann E, Valentine WJ. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. Cost Eff Resour Alloc 2009; 7 (9): 1-12.
26. von Ferber L, Koster I, Hauner H. Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115 (2): 97-104.
27. von Lengerke T, Hagenmeyer EG, Gothe H, Schiffhorst G, Happich M, Haussler B. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118 (8): 496-504.
28. von Lengerke T, Krauth C. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. Maturitas 2011; 69 (3): 220-229.
29. Wille E, Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, et al. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. Eur J Health Econ 2011; 12 (3): 205-218.
30. Wittchen HU, Pieper L, Eichler T, Klotsche J. Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. In: Kirch W, Badura B, Pfaff H (Ed.). Prävention und Versorgungsforschung. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S. 315-28.
31. Yu AP, Wu EQ, Birnbaum HG, Emani S, Fay M, Pohl G, et al. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. Curr Med Res Opin 2007; 23 (9): 2157-2169.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die empfohlene Dosis von Xigduo[®] ist zweimal täglich 5 mg Dapagliflozin + 850/1000 mg Metformin als Monotherapie oder in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie bei der Anwendung in Kombination mit Dapagliflozin zu senken. Xigduo[®] sollte zweimal täglich mit einer Mahlzeit gegeben werden, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern.

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung von Xigduo[®] empfohlen. Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] <60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <60 ml/min/1,73 m² angewendet werden. Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden.

Bei Patienten ≥ 65 Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, insbesondere bei älteren Patienten, um einer Metformin-assoziierten Laktatazidose vorzubeugen. Der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten ≥ 75 Jahren wird nicht empfohlen.

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

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

Die Anwendung von Xigduo[®] während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels und während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Xigduo[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit:

*Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma;
- moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²);
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebehypoxie führen kann, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - kürzlich erlittener Myokardinfarkt,
 - Schock;
- Leberfunktionsstörung;
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus.

Besondere Warnhinweise bestehen für:

- Laktatazidose, einer sehr seltenen aber schwerwiegenden Komplikation, die aufgrund einer Akkumulation von Metformin auftreten kann.
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung,
- Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts.
- Patienten mit Harnwegsinfektionen,
- ältere Patienten (s. o.),
- Patienten mit Herzinsuffizienz,
- Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden,
- Patienten, die einen erhöhten Hämatokrit haben,

- Patienten, bei denen Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen angewendet werden sollen
- Patienten, bei denen eine Operation geplant ist

Dapagliflozin 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 dieses Arzneimittel einnehmen, positiv aus.

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

Über die die im EU Risk-Management-Plan (AstraZeneca et al., 2013) dargestellten und im EPAR (European Medicines Agency (EMA), 2014) beschriebenen, routinemäßigen Risikominimierungs-Maßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

Die Fachinformation führt auf (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014):

„[...]“

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung empfohlen. Dieses Arzneimittel darf nicht bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2) angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Xigduo[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma;
- moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min; eGFR < 60 ml/min/1,73 m²);

- 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Laktatazidose

Eine Laktatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität bei nicht sofortiger Behandlung). Sie kann aufgrund einer Akkumulation von Metformin, eines Bestandteils dieses Arzneimittels, auftreten. Gemeldete Fälle einer Laktatazidose bei mit Metformin behandelten Patienten traten primär bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz auf. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte durch zusätzliche Bewertung damit zusammenhängender Risikofaktoren reduziert werden, wie schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit einer Hypoxie assoziierten Erkrankungen.

Diagnose

Beim Auftreten von unspezifischen Anzeichen wie Muskelkrämpfen mit Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen und schwerer Asthenie muss das Vorliegen einer Laktatazidose in Erwägung gezogen werden.

Die Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Plasma-Laktat Spiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin, einem Bestandteil dieses Arzneimittels, ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus wird Metformin über die Nieren ausgeschieden und eine moderate bis schwere Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für eine Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4). Daher darf dieses Arzneimittel bei Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden (Patienten mit einer $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; siehe Abschnitt 4.3).

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

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

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

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

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

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

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

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

Harnwegsinfektionen

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

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

Erhöhter Hämatokrit

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

Nicht untersuchte Kombinationen

Dapagliflozin ist nicht in Kombination mit Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Analoga untersucht worden.

Urin-Laborauswertungen

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

Anwendung jodierter Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodierter Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen führen. Dies kann zu einer Akkumulation von Metformin führen, die das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen kann. Daher muss dieses Arzneimittel vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf erst 48 Stunden danach wieder angewendet werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden.

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Die Behandlung sollte nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder der Wiederaufnahme von Nahrung per os wieder begonnen werden, und nur, wenn eine normale Nierenfunktion festgestellt wurde.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Dapagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Metabolisierung von Dapagliflozin erfolgt hauptsächlich über Glukuronid-Konjugation, vermittelt über die UDP-Glukuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9). In In-vitro-Studien hemmte Dapagliflozin weder Cytochrom-P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8,

Dapagliflozin + Metformin

(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /

Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, noch induzierte es CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Daher ist nicht zu erwarten, dass dieses Arzneimittel die metabolische Clearance von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändert, die über diese Enzyme metabolisiert werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

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

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

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

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

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

Andere Wechselwirkungen

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Metformin

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Nicht zu empfehlende Kombinationen

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholvergiftung (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) durch den Wirkstoff Metformin in diesem Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

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

Die intravasculäre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln in radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen führen, woraus eine Akkumulation von Metformin und das Risiko einer Laktatazidose resultieren können. Daher muss dieses Arzneimittel vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf erst 48 Stunden danach wieder angewendet werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

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

Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, können das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, da sie potenziell die Nierenfunktion vermindern.

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im European Public Assessment Report (EPAR) (European Medicines Agency (EMA), 2014) für Xigduo[®] ist kein Anhang I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten.

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

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

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

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

Im European Public Assessment Report (EPAR) (European Medicines Agency (EMA), 2014) für Xigduo[®] ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt verwiesen.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Dapagliflozin zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine speziellen Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über die Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten und die Hinweise in der Produktinformation hinausgehen. Zur weiteren Evaluation identifizierter/potentieller Risiken werden darüber hinaus die Durchführung pharmakoepidemiologischer Studien, einer kardiovaskulären Outcome-Studie (mit speziellen Fokus auf weitere mögliche Risiken wie z. B. Blasenkarzinom, Brustkrebs, Prostatakarzinom, Knochenfrakturen, Leberschäden) und die spezielle Auswertung kardiovaskulärer Ereignisse sowie von Leberschäden in laufenden Phase IIb- und Phase III-Studie gefordert. Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (AstraZeneca et al., 2013) folgende Risiken beschrieben und im EPAR aufgelistet (European Medicines Agency (EMA), 2014), siehe auch Modul 5: Identifizierte Risiken: genitale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Laktatazidose. Potentielle Risiken: Hypoglykämie, Volumenmangel, klinische Folgen eines erhöhten Hämatokrits, Nieren-Funktionseinschränkung/-versagen, Knochenfrakturen, Leberstörung, Blasenkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs, Off-label-Verwendung von Dapagliflozin in spezifischen Populationen. Keine/begrenzte Informationen vorhanden: pädiatrische Population, Schwangerschaft/Stillzeit, ältere Patienten, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, mittelschwere/schwere Leberfunktionseinschränkung, dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III, IV).

Bei allen aufgeführten Risiken wird primär auf die Routine-Risikominimierungs- und Pharmakovigilanz-Aktivitäten verwiesen (European Medicines Agency (EMA), 2014). Zusätzlich werden pharmakoepidemiologische Studien zur weiteren Evaluation identifizierter/potentielle Risiken (schwere Komplikationen von Harnwegsinfektionen, akutes Nierenversagen, akutes Leberversagen, Karzinome, Knochenmineraldichte, kardiovaskuläre Outcome-Studie, Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko) und eine Arzneimittel-Anwendungsstudie (u. a. mit dem Ziel der Identifizierung von Off-Label-Use) gefordert. Um Daten zur Anwendung bei älteren Patienten zu generieren, werden zwei der Studien stratifiziert, so dass an diesen beiden Studien 50 % der Patienten >65 Jahre sein werden.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Weitere Verträglichkeitsaspekte wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Dapagliflozin-Monopräparat (Forxiga®) thematisiert. Daher werden diese hier aufgegriffen, weil sie auch bei der Anwendung der Fixkombination Xigduo® zu beachten sind:

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 (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb, 2013).

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 (Food and Drug Administration (FDA), 2014).

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] (30-Monats-Update, S. 89f. im (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013))). 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 Tumorinzidenzen 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 (30-Monats-Update, S. 89 im (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013))). 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 (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). 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 ((Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013), S. 90ff.).

Somit besteht zum aktuellen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Tumorrisiko unter einer Therapie mit Xigduo[®].

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) (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2012; Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2014). 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.

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 ≥ 30 und < 60 mL/min/1.73m²) 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 (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013). 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 (Bolinder, J et al., 2013). 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 ≥ 60 mL/min, wurden Patienten mit einer GFR < 60 mL/min aus der Studie ausgeschlossen.

Somit gibt es bei Patienten mit einer GFR ≥ 60 mL/min, für welche die Anwendung von Xigduo[®] 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 (Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH, 2013). Die drei Kriterien der FDA Guidance für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität, die alle erfüllt sein müssen, lauten (nach der Faustregel von Hy) (Food and Drug Administration (FDA), 2008):

- Substanz verursacht hepatozelluläre Schäden (höhere Inzidenz einer ≥ 3 -fachen Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) im Vergleich zur Kontrolle) und
- führt zu ≥ 3 -facher Erhöhung gegenüber dem oberen Referenzwert für ALT oder AST und ≥ 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.

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 Autoimmunerhepatitis 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 idiopathischen Autoimmunhepatitis, klingt die Lebertoxizität nach Absetzen der Medikation im Allgemeinen ab. Daher ist die Diagnose idiopathische Autoimmunhepatitis wahrscheinlicher und damit ist Kriterium 3 (nach Hy) nicht erfüllt.

Somit besteht kein Anhaltspunkt für eine Arzneimittel-induzierte Lebertoxizität unter einer Therapie mit Xigduo[®].

Insgesamt ergeben sich auch bezüglich der genannten Aspekte keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von Xigduo[®].

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

Dapagliflozin + Metformin
(Xigduo[®] 5 mg/850 mg Filmtabletten /
Xigduo[®] 5 mg/1000 mg Filmtabletten)

Es bestehen keine unterschiedlichen Anforderungen für verschiedene Subgruppen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. Dapagliflozin Metformin Fixed Dose Combination BMS-512148 EU Risk Management Plan [unveröffentlicht]. 11-11-2013.
2. AstraZeneca und Bristol-Myers Squib. 2013. FDA Advisory Committee Recommends the Investigational SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes in Adults.
3. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2013
4. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2012. Fachinformation Forxiga (Dapagliflozin).
5. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. Background Document Dapagliflozin BMS-512148 NDA 202293 [unveröffentlicht]. 4-11-2013.
6. Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca GmbH. 2014. Fachinformation Xigduo (Dapagliflozin+Metformin).
7. European Medicines Agency (EMA). 2014. interim: European Public Assessment Report (EPAR) Dapagliflozin+Metformin.
8. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE). 13.2.2008 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071624.pdf>.

9. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes.
8.1.2014 [Zugriff: 27.1.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm>.