

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dapagliflozin/Metformin*  
*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)*  
*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 21.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens.....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Met+Dapa gegenüber Met+SU .....	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Nicht zutreffend.

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CrCl	Kreatinin-Clearance
CV	Kardiovaskulär(e)
Dapa	Dapagliflozin
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Empa	Empagliflozin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Genitalinfektionen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HI	Harnwegsinfektionen
Hypos	Hypoglykämien
IWQOL	Impact of Weight on Quality of Life
Met	Metformin
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose Cotransporter)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
Studie D1690C00004	Studie D04
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2D	Typ-2-Diabetes
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

*Dapagliflozin/Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

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

<b>Name:</b>	Dr. Julia Büchner
<b>Position:</b>	Vice President Pricing & Market Access
<b>Adresse:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
<b>Telefon:</b>	04103 70 8 3233
<b>Fax:</b>	04103 70 87 3233
<b>E-Mail:</b>	<u><a href="mailto:Julia.Buechner@astrazeneca.com">Julia.Buechner@astrazeneca.com</a></u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE – 151 85 Södertälje Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Xigduo<sup>®</sup> ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Dapagliflozin (Dapa) und Metformin (Met). Dapa ist ein Vertreter der selektiven und reversiblen Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT)-2-Inhibitoren. Durch die Senkung der renalen Glukose-Rückresorption führt die Einnahme von Dapa zur Glukoseausscheidung über den Harn, einhergehend mit einer milden Diurese. Der Nüchtern-Blutzucker wird bereits nach einwöchiger Behandlung erheblich und der Wert für glykiertes Hämoglobin (HbA1c) langfristig gesenkt. Des Weiteren führt der mit der Glukosurie einhergehende Kalorienverlust zu einer graduellen Gewichtsabnahme. Durch die osmotische Diurese wird auch der Blutdruck gesenkt.

Der insulinunabhängige Wirkmechanismus von Dapa bietet somit gleichzeitig mehrere Vorteile für den Patienten, die mit anderen Antidiabetika so nicht erreichbar sind:

- Blutzuckersenkender Effekt, der nicht von Insulinresistenz und der Funktionsfähigkeit des Pankreas beeinträchtigt wird;
- Vermeidung von Hypoglykämien durch konzentrationsabhängige Glukoseausscheidung;
- Gewichtsabnahme;
- Blutdrucksenkung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Met hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität. Die Gleichwertigkeit der Fixkombination gegenüber einer freien Kombination der Monosubstanzen wurde in Bioäquivalenzstudien nachgewiesen.

Der Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren in fixer Kombination mit Met unterscheidet sich damit deutlich von anderen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D) zur Verfügung stehenden Therapien:

- $\alpha$ -Glukosidasehemmer (oral, vermindern die Glukoseaufnahme aus dem Darm),
- Glitazone (oral, steigern die Insulinsensitivität),
- Sulfonylharnstoffe (SU)/SU-Analoga (oral, glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion),
- Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (oral, glukoseabhängige Steigerung der Insulinsekretion),
- Glucagon-Like Peptide-1-Analoga (Injektion, Inkretinmimetika),
- Insulin (Injektion, Insulinsubstitution).

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>„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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird</li> </ul> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“</li> </ul>	16.01.2014	A <sup>b</sup>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Dossier betrifft nur die Kombinationstherapie mit Dapagliflozin+Metformin, da für dieses Anwendungsgebiet neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen.</p>		

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

---

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>„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: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird [...]</li> <li>• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“</li> </ul>	16.01.2014

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin	Metformin+Sulfonylharnstoff oder Metformin+Empagliflozin oder Metformin+Liraglutid <sup>b</sup> .
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker) und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Genaue Operationalisierung siehe Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat am 24. März 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer 2017-B-017). Entsprechend diesem Beratungsgespräch und der finalen Niederschrift ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kombinationstherapie von Dapa mit Met) die Kombination aus Met und einem SU (Glibenclamid, Glimperid) oder Met und Empagliflozin.

Dem Vorschlag des G-BA wird gefolgt. In der aktuellen Nutzenbewertung zu Komboglyze<sup>®</sup> wurde angemerkt, dass in den Therapiesituationen, in denen Empagliflozin eine Option der zVT darstellt, nun auch Liraglutid als zVT infrage kommt. Daher wird auch Met+Liraglutid für Patienten mit manifester kardiovaskulärer (CV) Vorerkrankung als zVT berücksichtigt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet (Modul 4 A) wird auf der Basis der für die erneute Nutzenbewertung durchgeführten Studie DapaZu (D1689C00014) sowie der Zulassungsstudie D1690C00004 (Studie D04) mit Met+SU (Glimepirid bzw. Glipizid) durchgeführt und daraus der Zusatznutzen für Met+Dapa abgeleitet.

Die Studie DapaZu wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und gemäß den Anforderungen an die Methodik der frühen Nutzenbewertung durchgeführt. Hinsichtlich des Studiendesigns hatte sich AstraZeneca bereits im Rahmen der Planungen zu dieser Studie Beratung vom G-BA eingeholt: Ein Beratungsgespräch fand am 5. Januar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-106) statt. Die Beratungsergebnisse wurden beim Design der Studie entsprechend berücksichtigt.

Für die Studie D04 wird der Datenschnitt zu 208 Wochen dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen somit Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Die Studie D04 vergleicht Met+Dapa mit Met+Glipizid. Für Glipizid besteht zurzeit keine Zulassung in Deutschland. Der G-BA erkennt jedoch in den Tragenden Gründen zu Met+Saxagliptin und im Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 20. April 2008 die therapeutische Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid bzw. Glibenclamid an, so dass die neuen Daten aus dieser Studie ebenfalls bewertungsrelevant sind.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In die Nutzenbewertung wurden zwei RCT mit Met+Dapa im Vergleich zur zVT Met+SU eingeschlossen.

Die Studie DapaZu ermöglicht einen direkten Vergleich von Met+Dapa gegenüber der zVT Met+SU und liefert damit neue Evidenz für das vorliegende AWG Add-on Met.

Die Studie D04, die bereits dem Beschluss zu Met+Dapa vom 07.08.2014 zugrunde lag, ist eine Zulassungsstudie für Met+Dapa (Xigduo®). Der G-BA hat die Studie mit der Begründung eines nicht zulassungskonformen Einsatzes der Wirkstoffe abgelehnt. Aufgrund der jüngsten Bewertungspraxis des G-BA wird die Studie D04 erneut dargestellt: Im Bewertungsverfahren zu Empa wurde die vergleichbare Zulassungsstudie 1245.28 im AWG Empa in Kombination mit Met, vom G-BA als bewertungsrelevant eingestuft und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, obwohl auch in dieser Studie Wirkstoffe entgegen der Zulassung eingesetzt wurden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen im Rahmen der Studie D04 Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor. Mit Blick auf das Vorliegen von Langzeitdaten, ist der vom G-BA kritisierte Effekt des laut Protokoll vorgegebenen Einsatzes der Wirkstoffe in den ersten Wochen der Studien D04 sowie 1245.28 zu vernachlässigen. Weitere Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten werden in der derzeit laufenden Outcome-Studie DECLARE-TIMI58 untersucht. Erste Ergebnisse werden Anfang 2019 erwartet.

Im Zulassungsprozess ergab sich eine Zielpopulation für Met+Dapa, die Patienten unter 75 Jahren ohne moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung und ohne Behandlung mit Schleifendiuretika umfasst und die die unter Anwendung der zugelassenen Wirkstärken von Xigduo® erreichbare Dosierung von insgesamt  $\geq 1.700$  mg Met täglich erhalten hat.

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt. Für die Endpunkte, für die ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnis vorliegt, sind die Effektschätzer und in eckigen Klammern das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens

Endpunkt	Studie DapaZu 52 Wochen	Studie D04 208 Wochen
<b>HbA1c</b>		
HbA1c-Senkung	Nichtunterlegenheit gezeigt	Nichtunterlegenheit gezeigt
<b>Hypoglykämien</b>		
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR)	<b>0,05 [0,00;0,83]</b>	<b>0,04 [0,01;0,16]</b> <b>0,03 [0,01;0,15]<sup>1</sup></b>
Symptomatische Hypoglykämien (OR) ( $\leq 70$ mg/dL)	<b>0,01 [0,00;0,12]</b>	Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt
<b>Gewichtsveränderung (OR)</b>		
Patienten mit Gewichtszunahme $\geq 5\%$	<b>0,06 [0,02;0,18]</b>	<b>0,05 [0,01;0,42]</b>
Patienten mit Gewichtsreduktion $\geq 5\%$	<b>9,57 [4,75;22,05]</b>	<b>5,45 [2,21;13,41]</b>
<b>Blutdruck</b>		
Veränderung des systolischen Blutdrucks (MWD)	<b>-4,08 [-6,36;-1,80]</b>	<b>-5,97 [-9,08;-2,86]<sup>2</sup></b> <b>-0,66 [-1,01;-0,31]<sup>4</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Domänen des SF-36 (emotionale Rollenfunktion)	Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant <sup>5</sup>	Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt
Domänen des IWQOL-Lite (physische Funktion, Selbstwertgefühl, Belastbarkeit)	Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant <sup>5</sup>	Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt
<b>Unerwünschte Ereignisse (OR)</b>		
Gesamtrate UE	Kein Unterschied <sup>6,7</sup>	Kein Unterschied
Gesamtrate SUE	Kein Unterschied <sup>6,7</sup>	Kein Unterschied
Todesfälle	Kein Unterschied <sup>6</sup>	Kein Unterschied
Behandlungsabbrüche aufgrund von UE	Kein Unterschied <sup>6,7</sup>	Kein Unterschied
Studienabbrüche aufgrund von UE	Kein Unterschied	Siehe Behandlungsabbrüche aufgrund von UE
UE nach SOC <sup>3</sup>		
Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen	Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant <sup>6,8</sup>	Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt
UESI <sup>3</sup>		
Genitalinfektionen <sup>9</sup>	<b>11,21 [2,61;48,16]<sup>6</sup></b>	<b>4,41 [2,13;9,11]</b>
Harnwegsinfektionen	Kein Unterschied <sup>6</sup>	Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant <sup>10</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie DapaZu 52 Wochen	Studie D04 208 Wochen
1: Patienten, welche eine Glipiziddosis von maximal 10 mg erhielten 2: Repeated-Measurements-Modell 3: Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet 4: SMD 5 Nach 24 und/oder nach 52 Wochen 6: Daten inklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten 7: Daten exklusive der Patienten, die Notfallmedikation (Insulin) erhielten 8: Balanoposthitis war der häufigste PT in diesem SOC. Die Ereignisse für Balanoposthitis sind zusätzlich auch als UESI unter GI erfasst. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis bei der Interpretation der Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen nicht einbezogen, sondern bei den UESI mitberücksichtigt. 9: Weitere im Rahmen des Studienprotokolls der Studie DapaZu prädefinierte Analysen zu den GI nach Geschlecht sind in Modul 4 dargestellt. 10: HI werden nicht als Nachteil für die Therapie mit Met+Dapa erachtet. Für die Studie DapaZu zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.		

In beiden Studien zeigen sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Met+Dapa hinsichtlich der Vermeidung von bestätigten symptomatischen Hypos, bei der Gewichtsveränderung und bei der Veränderung des Blutdrucks. Klinisch relevante, jedoch geringfügige Nachteile zeigen sich lediglich bei den GI. Diese traten jedoch nur vereinzelt auf und waren sehr gut behandelbar.

Die Subgruppenanalysen zeigen in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Dapagliflozin/Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Hypoglykämien**

Gemäß den relevanten Therapieleitlinien ist die Vermeidung von Hypos im Rahmen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle ein zentrales Therapieziel. Häufige Hypos sind v.a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und manifesten makrovaskulären Veränderungen ein erheblicher Risikofaktor für potenziell tödliche CV Ereignisse. Neben potenziellen Langzeitschäden für den Patienten, führen durch Hypos hervorgerufene CV Ereignisse und Hospitalisierungen überdies auch zu einer zusätzlichen Belastung des Gesundheitssystems.

Das Vermeiden von Hypos beeinflusst die Morbidität positiv (weniger mikrovaskuläre Langzeitschäden) und ist vor dem Hintergrund einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen mit potenziellen kardiovaskulären und anderen Folgeereignissen (CV Episoden, Hospitalisierungen, Unfälle infolge von Hypos) als in höchstem Maße patientenrelevant einzustufen. Insbesondere auch die Vermeidung von wiederkehrenden Hypos durch eine zielgerichtete Wirkstoffauswahl ist demnach ein patientenrelevantes Therapieziel.

Die Studien DapaZu und D04 zeigen statistisch signifikant geringere Raten für bestätigte symptomatische Hypos (Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL) unter Met+Dapa im Vergleich zur zVT. In der Studie DapaZu, die nach den Vorgaben des G-BA konzipiert wurde, konnte das Auftreten von Hypos sogar vollständig vermieden werden, während bei 51 Patienten (19,2%), also bei jedem fünften Patienten des zVT-Kontrollarms, symptomatische Hypos auftraten. Überdies traten bis Woche 52 bei 38 Patienten (14,3%) im Met+SU-Arm Hypos wiederkehrend, d.h. mehr als einmal, auf. Die Vermeidung von Hypos stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar, sodass sich hierfür ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

### **Gewichtsveränderung**

Übergewicht und Adipositas tragen substantiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D bei und haben eine zusätzliche Erhöhung des CV Risikos zur Folge.

In der Therapie des T2D wird durch Gewichtsreduktion die Verringerung von Folgekomplikationen angestrebt. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme steht diesem Vorhaben entgegen und wirkt sich zudem nachteilig auf die Therapiemotivation der Patienten aus. Der Vermeidung von Gewichtszunahmen ist somit eine direkte Patientenrelevanz beizumessen.

---

#### *Dapagliflozin/Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Studien DapaZu und D04 zeigen eine deutliche Gewichtsreduktion unter einer Behandlung mit Met+Dapa und damit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zur zVT, woraus sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

***Blutdruckveränderung***

Die Studie D04 zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante systolische Blutdrucksenkung im Vergleich zur zVT. Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

***Unerwünschte Ereignisse***

UE einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern. Die Verringerung von Nebenwirkungen als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität ist daher patientenrelevant.

Für die UE nach SOC zeigt sich in der Studie DapaZu für die Erkrankungen des Reproduktionssystems und Brusterkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Met+Dapa. Dieser ist primär durch das gehäufte Auftreten von Balanoposthitis bedingt. Diese ist zusätzlich auch als UESI unter Genitalinfektionen (GI) erfasst. Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden die Fälle von Balanoposthitis nur bei den UESI berücksichtigt.

Die beiden Studien und die Ergebnisse weiterer Auswertungen zur Anwendung von Met+Dapa zeigen, dass die Anwendung von Met+Dapa auch über den Zeitraum von 4 Jahren verträglich ist. Aufgrund des in beiden Studien (DapaZu, D04) häufigeren Auftretens von GI liegt ein geringfügiger Nachteil für Met+Dapa vor. Die GI waren jedoch in beiden Studien leicht oder moderat in ihrer Intensität und mit den gängigen Behandlungsmethoden einfach zu behandeln. Sie traten bei der Mehrheit der Patienten einmalig auf und führten überdies nur sehr selten zum Abbruch der Therapie. Mit dem Auftreten einer leichten oder moderaten GI ist kein irreversibler Schaden für den Patienten verbunden. Die vereinzelt unter Met+Dapa auftretenden GI sind in Anbetracht des deutlichen Vorteils bei den Hypos als im Wesentlichen deutlich untergeordnete, und sehr gut behandelbare Nebenwirkung einzustufen. Für die GI wird daher ein **Beleg für einen geringfügigen Nachteil** für Xigduo<sup>®</sup> in Kombination mit Met gegenüber Met+SU abgeleitet.

***Gesamtfazit***

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen zwei RCT (DapaZu, D04) mit der Evidenzstufe 1b, hoher qualitativer Ergebnissicherheit und niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Die Studie DapaZu stellt neue Evidenz für das AWG Dapa in der Kombination mit Met dar. Sie wurde von AstraZeneca eigens für die deutsche Nutzenbewertung geplant und entspricht gänzlich den Anforderungen des G-BA. Die Ergebnisse sind auch aufgrund des hohen Anteils deutscher Zentren in hohem Maße übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Für Studie D04 liegen Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von 4 Jahren vor.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Gesamtschau der Ergebnisse zeigt einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Xigduo® im Vergleich zu Met+SU. Dieser Zusatznutzen begründet sich insbesondere durch die in den Studien DapaZu und D04 gezeigte bedeutsame Vermeidung von Hypos, den bedeutsamen Gewichtsvorteil und den Vorteil beim Blutdruck. Ohne die Gefahr von Hypos und Gewichtszunahmen senkt Dapa+Met langfristig den HbA1c und ermöglicht somit die Erreichung der in der Nationalen Versorgungsleitlinie genannten Therapieziele.

Die folgende Tabelle stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar:

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Met+Dapa gegenüber Met+SU

<b>Endpunkt</b>	<b>Quantifizierung des Zusatznutzens</b>	<b>Wahrscheinlichkeit</b>
HbA1c	Kein Vorteil/Nachteil	
Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Gewichtsveränderung	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Veränderung des Blutdrucks	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Therapiezufriedenheit	Kein Vorteil/Nachteil	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Vorteil/Nachteil	
Unerwünschte Ereignisse	Geringfügiger Nachteil	Beleg
<b>Gesamt</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	<b>Beleg</b>
HbA1c: Glykiertes Hämoglobin		

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

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

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

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für Xigduo<sup>®</sup> und umfasst im vorliegenden AWG erwachsene Patienten mit T2D, die unter einer Met-Monotherapie, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und deshalb zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum erhalten und für die Insulin noch nicht angezeigt ist.

In Anbetracht der Dosierungsempfehlungen handelt es sich dabei um Patienten, die Met in einer Dosierung von mindestens 1.700 mg/Tag erhalten. Unter Beachtung der Angaben in Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird die Zielpopulation zusätzlich eingeschränkt auf Patienten unter 75 Jahren ohne moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung und ohne Behandlung mit Schleifendiuretika.

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

Die Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypos, ist eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung des T2D. Hypos sind für den Patienten überaus belastend, potenziell lebensgefährlich. Sie sind mit potenziellen kardiovaskulären und anderen Folgeereignissen (CV Episoden, Hospitalisierungen, Unfällen und Invalidität infolge von Hypos) verbunden und somit als bedeutsame Nebenwirkung einer antidiabetischen Therapie einzustufen. Das Risiko von Hypos hängt auch von der Art der Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei SU, sowie unter Insulintherapie erhöht.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es ergibt sich demnach ein therapeutischer Bedarf für das Erreichen der individuellen Therapieziele ohne Hypos. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben SGLT-2-Inhibitoren kein intrinsisches Hyporisiko. Die Studien DapaZu und D04 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Met+Dapa hinsichtlich der Vermeidung von Hypos. In der Studie DapaZu konnte das Auftreten von Hypos sogar vollständig verhindert werden.

Zusätzlich zum T2D können eine Vielzahl von bekannten CV Risikofaktoren auftreten, u. a. vor allem abdominelle Adipositas und essentielle arterielle Hypertonie.

Für die (zumeist übergewichtigen) T2D-Patienten ist die Gewichtssenkung ebenso relevant wie die Blutzuckereinstellung. Zur Erreichung dieses Ziels kann die Kombination Met+Dapa einen wertvollen Beitrag leisten. Die Studien DapaZu und D04 zeigen statistisch signifikante Vorteile von Met+Dapa hinsichtlich der Gewichtsveränderungen.

Hinsichtlich der Hypertonie ist trotz vielfältiger therapeutischer Optionen die Zielerreichung in Deutschland bei etwa drei Viertel der Diabetiker nicht im empfohlenen Bereich. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht bei arterieller Hypertonie ein positiver Effekt von Dapa. Die Studie D04 zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Met+Dapa hinsichtlich des systolischen Blutdrucks.

Die Effekte der Verringerung dieser Risikofaktoren zeigen sich in einer Reihe umfangreicher Beobachtungsstudien. Darüber hinaus führt AstraZeneca derzeit eine große RCT mit über 17.000 eingeschlossenen Patienten durch (DECLARE-TIMI 58), welche die CV Morbidität und Mortalität bei Patienten mit CV Vorerkrankung oder multiplen Risikofaktoren untersucht.

Insgesamt zeigt Met+Dapa in wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten eine Überlegenheit gegenüber der zVT Met+SU.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin	457.804 (456.564 bis 459.047) (Maximale Population)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Dapagliflozin/Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin+Dapagliflozin	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von 18 Jahren bis 74 Jahren mit einer eGFR $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	Beträchtlich	457.804

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin +Dapagliflozin	435,36 €	199.309.549,44 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
199.309.549,44 €

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin +Dapagliflozin	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von 18 Jahren bis 74 Jahren mit einer eGFR $\geq 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> und ohne begleitende Therapie mit Schleifendiuretika, die unter einer Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	435,36 €	199.309.549,44 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
199.309.549,44 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

---

Dapagliflozin/Metformin

(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Metformin +Dapagliflozin	Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: 25,79 €-80,06 € Metformin: 58,44 €-103,48 €  Summe: 84,23 €-183,54 €	38.560.830,92 €-84.025.346,16 €
		Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimepirid: 30,62 €-163,76 € Metformin: 58,44 €-103,48 €  Summe: 89,06 €-267,24 €	40.772.024,24 €-122.343.540,96 €
		Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Metforminhydrochlorid (Variante 3)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 3)	Empagliflozin: 658,93 € Metformin: 58,44 €-103,48 €  Summe: 717,37 €-762,41 €	328.414.855,48 €-349.034.347,64 €
		Kombinationstherapie aus Liraglutid und Metforminhydrochlorid	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung <sup>c</sup>	Liraglutid: 1.308,84 €-1.963,26 € Metformin: 58,44 €-103,48 €  Summe: 1.367,28 €-2.066,74 €	Es liegen keine ausreichend genauen Angaben zur Patientenzahl für eine Abschätzung der Jahrestherapiekosten vor. <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Siehe Erläuterungen in Modul 3</p> <p>c: Genaue Operationalisierung siehe Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Patienten, die mit Met unzureichend kontrolliert sind, sollten eine Tagesgesamtdosis von Xigduo<sup>®</sup> erhalten, die 10 mg Dapa entspricht, zuzüglich der Tagesgesamtdosis von Met. Patienten, die von separaten Tabletten auf Xigduo<sup>®</sup> umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Dapa und Met erhalten, die sie bereits einnehmen. Xigduo<sup>®</sup> sollte zweimal täglich mit einer Mahlzeit gegeben werden.

Xigduo<sup>®</sup> wird bei Patienten mit einer GFR <60 mL/min nicht empfohlen. Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig, und die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus.

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. Das Risiko für einen Volumenmangel unter Dapagliflozin sollte ebenfalls beachtet werden. Aufgrund der begrenzten Therapieerfahrung mit Dapagliflozin bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter wird ein Therapiebeginn bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

Xigduo<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder bezüglich der sonstigen Bestandteile des Präparats, jeder Art von akuter metabolischer Azidose, diabetischem Präkoma, schwerer Niereninsuffizienz, akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, Erkrankungen, die zu einer Gewebhypoxie führen können, Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung und Alkoholismus.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen für Typ-1-Diabetes, diabetische Ketoazidose, Laktatazidose, Nierenfunktion, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels,

---

*Dapagliflozin/Metformin*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Xigduo<sup>®</sup> 5 mg/1.000 mg Filmtabletten)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, Harnwegsinfektionen, ältere Patienten, Herzinsuffizienz, Behandlung mit Pioglitazon, erhöhten Hämatokrit, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen, Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen, klinische Statusveränderung von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ-2-Diabetes und geplante Operationen.

Relevante Wechselwirkungen bestehen insbesondere mit Diuretika, Insulin und insulinotropen Wirkstoffen, Störung des 1,5-Anhydroglucitol-Assays, Alkohol, kationischen Substanzen, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden und jodhaltige Kontrastmitteln.

Xigduo<sup>®</sup> unterliegt der Verschreibungspflicht.