

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin
(*Forxiga[®] 5 mg Filmtabletten*)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.04.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
Dapa	Dapagliflozin
DKA	Diabetische Ketoazidose
DTSQs	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status
EQ-VAS	Euro Quality of Life - Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GI	Genitalinfektionen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
I+D	Insulin+Dapagliflozin
I+P	Insulin+Placebo
KI	Konfidenzintervall
MAGE	Mittlere Amplitude der Glukoseexkursion
MWD	Mittelwertdifferenz
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose Cotransporter)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZN	Zusatznutzen

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

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

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing & Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Dapagliflozin
Handelsname:	Forxiga®
ATC-Code:	A10BK01

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)

Dapagliflozin (Forxiga®) ist ein selektiver, reversibler Natrium-Glukose-Cotransporter (SGLT)-2-Inhibitor, der die renale Glukose-Rückresorption senkt. Dies führt zur Glukoseausscheidung über den Harn und milder Diurese. Da die Glukoseausscheidung vom Blutzuckerspiegel abhängt, besteht nur ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko, zudem verringert sich durch Reduktion der Blutzuckerspitzen die glykämische Variabilität. Nüchtern-Blutzucker und glykiertes Hämoglobin (HbA1c) nehmen ab. Der mit der Glukosurie einhergehende Kalorienverlust reduziert das Gewicht, die osmotische Diurese senkt den Blutdruck.

Beim Typ-1-Diabetes ist eine Stimulation der Insulinsekretion nicht möglich. Eine Therapie, die zusätzlich zu externem Insulin den Blutzucker senkt, muss unabhängig von der Insulinsekretion der β -Zellen wirken. Dies ist bei Dapagliflozin der Fall.

Der Wirkmechanismus von Dapagliflozin, welcher insulinunabhängig ist, hat folgende positive Effekte für den Patienten:

- Insulinunabhängige Blutzuckersenkung ohne Beeinträchtigung durch Pankreas-Funktionseinschränkungen oder Insulinresistenz
- Verringerung der glykämischen Variabilität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Vermeidung von Hypoglykämien durch konzentrationsabhängige Glukose-Ausscheidung
- Gewichtsabnahme
- Blutdrucksenkung

Patienten mit Typ-1-Diabetes benötigen immer eine externe Insulinsubstitution. Die Bindung von Insulin an die Insulinrezeptoren der Zielzellen löst eine Signaltransduktionskaskade aus, die transmembranöse Glucose-Transportproteine aktiviert. Auf diese Weise wird Glukose zellulär aufgenommen.

Typ-1-Diabetes-Behandlungsstandard ist die intensivierete Insulintherapie. Langwirksames „Basalinsulin“ deckt den basalen und kurzwirksames „Bolusinsulin“ den prandialen Insulinbedarf. Trotz intensivierter Therapie gibt es viele Patienten, die ihr individuelles HbA1c-Ziel verfehlen, da die Insulindosis aufgrund von Hypoglykämien nicht weiter erhöht werden kann. Hieraus ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für weitere Antidiabetika, die das Erreichen des HbA1c-Zielwertes ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko ermöglichen und die glykämische Variabilität reduzieren.

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^a
Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m ² , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert	20.03.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.	12.11.2012

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$	Humaninsulin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zur Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat AstraZeneca beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter der Vorgangsnummer 2015-B-056 ein Beratungsgespräch angefordert. Dieses hat am 29. Juni 2015 stattgefunden.

Als Ergebnis wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin in der Behandlung des Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen **Humaninsulin** benannt.

Mit Schreiben vom 12.04.2019 hat der G-BA uns darüber in Kenntnis gesetzt, dass sich die von ihm festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für eine neue Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und einem Body Mass Index (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, die trotz optimierter Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert sind, infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in „*Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)*“ geändert hat. Wir weisen darauf hin, dass dieser Punkt aufgrund der Kurzfristigkeit keine Berücksichtigung im vorliegenden Dossier findet. Eine mögliche Aktualisierung namentlich des Kostenteils wird im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens geprüft.

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)

Als Grundlagen für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin 5 mg werden die Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 herangezogen. Diese vergleichen Dapagliflozin in Add-on-Kombination mit Insulin versus Insulin+Placebo. Die Insulindosis war in beiden Armen individuell anpassbar. Basierend auf den Ergebnissen der DEPICT Studien hat die EMA Dapagliflozin 5 mg für Patienten mit Typ-1-Diabetes und einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ zugelassen (Tabelle 1-5). Diese Patientenpopulation profitiert am stärksten von Dapagliflozin 5 mg und stellt im vorliegenden Dossier die Zielpopulation dar.

Im vorliegenden Dossier werden die gepoolten Daten zu Woche 52 maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens (ZN) herangezogen. Eine Besonderheit ergibt sich lediglich für den HbA1c: Hier werden die gepoolten Ergebnisse nach 24 und 52 Wochen herangezogen, da der HbA1c als primärer Endpunkt der beiden Studien zu Woche 24 präspezifiziert war. Die glykämische Variabilität wurde nur zu Woche 24 erfasst. Daher wird der Zusatznutzen für die Endpunkte zur glykämischen Variabilität von den gepoolten 24-Wochen-Daten abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene

Endpunkt	DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt) Dapagliflozin+Insulin vs. Placebo+Insulin Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Ausmaß der Blutzuckerkontrolle	
24 Wochen	
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	MWD: -0,44 [-0,55; -0,32]
Sensitivitätsanalysen (HbA1c)	Repeated-Measurements-Analyse ausgenommen Werte nach 25%iger Auftitrierung: MWD: -0,47 [-0,59; -0,35] Repeated-Measurements-Analyse, ungeachtet eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs: MWD: -0,42 [-0,54; -0,30]
Patienten mit HbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$	OR: 3,76 [2,55; 5,54]
52 Wochen	
Blutzuckerkontrolle (HbA1c)	MWD: -0,34 [-0,48; -0,20]
Sensitivitätsanalysen (HbA1c)	Repeated-Measurements-Analyse ausgenommen Werte nach 25%iger Auftitrierung: MWD: -0,40 [-0,55; -0,25] Repeated-Measurements-Analyse, ungeachtet eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs: MWD: -0,33 [-0,47; -0,19]
Patienten mit eHbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$	OR: 2,81 [1,91; 4,15]
Gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien (52 Wochen)	
Patienten mit HbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$ ohne schwere Hypoglykämien	OR: 2,81 [1,91; 4,15]
Glykämische Variabilität (24 Wochen)	
Veränderung des mittleren Blutzuckers (mg/dL)	MWD: -16,80 [-21,47; -12,14]; <0,0001 SMD: -0,55 [-0,73; -0,36]
Veränderung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers über 24 Stunden (mg/dL)	MWD: -6,89 [-8,71; -5,07]; <0,0001 SMD: -0,58 [-0,77; -0,40]
Veränderung des MAGE (mg/dL)	MWD: -17,20 [-21,98; -12,42]; <0,0001 SMD: -0,55 [-0,74; -0,37]
Veränderung der Zeit in Prozent, in der der Blutzucker zwischen >70 mg/dL und ≤ 180 mg/dL liegt	MWD: 9,69 [7,53; 11,84]; <0,0001 SMD: 0,68 [0,50; 0,87]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	DEPICT 1 und DEPICT 2 (gepoolt) Dapagliflozin+Insulin vs. Placebo+Insulin Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Gewichtsveränderung (52 Wochen)	
Veränderung des Körpergewichts (%)	MWD: -3,89 [-4,67; -3,11] SMD: -0,88 [-1,07; -0,69]
Veränderung des BMI (kg/m ²)	MWD: -1,28 [-1,55; -1,01] SMD: -0,85 [-1,04; -0,66]
Therapiezufriedenheit (52 Wochen)	
DTSQs Summenscore	MWD: 1,25 [0,39; 2,11] SMD: 0,22 [0,04; 0,41]
Gesundheitszustand (52 Wochen)	
EQ-VAS	MWD: 4,87 [1,70; 8,04] SMD: 0,24 [0,06; 0,42]
Unerwünschte Ereignisse (52 Wochen)	
Gesamtrate UE	OR: 1,31 [0,88; 1,96]
Gesamtrate SUE	OR: 1,40 [0,79; 2,48]
Abbrüche der Behandlung aufgrund UE	OR: 1,30 [0,61; 2,79]
UE von speziellem Interesse und häufige UE nach SOC	
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	OR: 1,66 [1,06; 2,59]
Genitalinfektionen	OR: 4,13 [2,09; 8,14]
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	OR: 5,20 [1,96; 13,84]; 0,0009
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR: 2,04 [1,31; 3,18]; 0,0015
Eindeutige DKA	<i>I+D: 5/286 (1,7%)</i> <i>I+P: 3/289 (1,0%)</i> OR: 1,38 [0,43; 4,41]

In beiden Studien zeigen sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Insulin+Dapagliflozin (Dapa) hinsichtlich des Ausmaßes der Blutzuckerkontrolle, gemeinsamer Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien, glykämischer Variabilität und Gewichtsveränderung. Dem stehen geringfügige Nachteile bei Genitalinfektionen und der System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüber. Diese traten jedoch nur vereinzelt auf und waren gut behandelbar.

Die Subgruppenanalysen zeigen in keinem der dargestellten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA1c)

Eine adäquate Blutzuckerkontrolle ist die entscheidende Voraussetzung, um akute Stoffwechsellentgleisungen und langfristige vaskuläre Folgekomplikationen zu vermeiden. Der HbA1c ist bei Typ1-Diabetes ein valides, allgemein akzeptiertes Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie Nephropathien und Retinopathien, welches seitens des G-BA bereits in früheren Bewertungsverfahren anerkannt wurde.

Wie eine Reihe von Studien zeigte, erhöht eine schlechte HbA1c-Einstellung das allgemeine und kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko um ein Vielfaches. Die HbA1c-Reduktion ist entscheidend, um Folgekomplikationen zu reduzieren, und stellt unabhängig von dem zur HbA1c-Senkung eingesetzten Arzneimittel ein patientenrelevantes Therapieziel dar.

Insulin+Dapa senkten den HbA1c-Wert und erhöhten den Anteil an Patienten mit einer HbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$ sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 statistisch signifikant und klinisch relevant. Aufgrund des Surrogat-Charakters des HbA1c lässt sich das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens nicht mit ausreichender Sicherheit einstufen. Daher

ergibt sich für **das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und der damit verbundenen Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Gemeinsame Betrachtung von Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien

Patienten mit Typ-1-Diabetes haben ein deutlich höheres Hypoglykämie-Risiko als Typ 2-Diabetiker. Hypoglykämien beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich und können zu EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen und potenziell tödlichen kardiovaskulären Episoden führen. Zur bestmöglichen Interpretation von Hypoglykämien müssen diese gemeinsam mit dem Ausmaß der langfristigen Blutzuckersenkung betrachtet werden.

Insulin+Dapa erhöhten den Anteil an Patienten mit einer **HbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$ ohne schwere Hypoglykämien** statistisch signifikant und klinisch relevant. Dies stellt eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (d. h. mikrovaskulärer Folgekomplikationen) bei gleichzeitiger Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Aufgrund des Surrogat-Charakters des HbA1c ergibt sich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Glykämische Variabilität

Eine Reduzierung der Glukoseschwankungen ist für die Verringerung mikrovaskulärer Komplikationen, kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall und der Mortalität vorteilhaft. Zudem bedeuten weniger Glukoseschwankungen eine bessere Lebensqualität für den Patienten. Es zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Insulin+Dapa. So wiesen die Patienten unter Insulin+Dapa einen **niedrigeren mittleren Blutzuckerspiegel**, eine **geringere Standardabweichung des mittleren Blutzuckers** (in 24-Stunden-Perioden) und eine **geringere mittlere Amplitude der Glukoseexkursion** (MAGE) auf.

Eine aktuelle Auswertung der DCCT-Studie mit Daten zu 1.440 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren wies eine starke Korrelation zwischen der Zeit im Zielbereich und mikrovaskulären Komplikationen nach. Eine Verringerung um 10 Prozentpunkte erhöhte das Risiko für Retinopathien um 64% und für Mikroalbuminurie um 40%. Insulin+Dapa verbesserten **die Zeit im Zielbereich** signifikant und klinisch relevant um etwa 10 Prozentpunkte, somit kann mit Dapagliflozin eine Verringerung des diabetesbedingten Risikos für Retinopathien und Mikroalbuminurie in entsprechender Größenordnung erwartet werden.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile ergeben für die **glykämische Variabilität** einen **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.** Aufgrund des Surrogat-Charakters der Endpunkte lässt sich das Ausmaß des nachweislich vorhandenen Zusatznutzens nicht mit ausreichender Sicherheit einstufen.

Gewichtsveränderung

Die intensivierete Insulintherapie führt zur Zunahme des metabolischen Syndroms, einer Adipositas mit makrovaskulären Komplikationen und der Mortalität. Die Zielpopulation ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) profitiert besonders von einer Gewichtsreduktion, welche dem metabolischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Syndrom und der Insulinresistenz entgegengewirkt. Die statistisch signifikante und klinisch relevante **Gewichtsabnahme** mit Insulin+Dapa ergibt einen **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE), Todesfälle, schwerwiegende UE (SUE), Behandlungsabbrüche aufgrund von UE/SUE, Hypoglykämie-SUE sowie Behandlungsabbrüche aufgrund von Hypoglykämien oder aufgrund von Hypoglykämie-SUE waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig.

Für **bestätigte symptomatische Hypoglykämien** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapa. Aufgrund des geringfügigen Effekts wird das Ergebnis als nicht klinisch relevant erachtet, folglich wird **kein Vor- oder Nachteil** abgeleitet. Diese Einschätzung wird durch die ergänzende Betrachtung des Ratenverhältnisses bestätigt. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin+Dapa (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,963 [0,930; 0,996]).

Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapa bei **Genitalinfektionen** (GI) beruht nicht auf SUEs. Behandlungsabbrüche aufgrund von GI waren sehr selten. GI sind maßgeblich für den statistisch signifikanten Nachteil von Insulin+Dapa in der **SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** verantwortlich, in der Regel mild bis moderat und mit Standardtherapien gut behandelbar. Es ergibt sich ein **geringfügiger Nachteil** für Insulin+Dapa.

Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Insulin+Dapa in der **SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** beruhte in aller Regel auf milden bis moderaten, vorübergehenden, gut behandelbaren Ereignissen, die sich auf verschiedene Preferred Terms (PT) ohne offensichtliches Muster verteilen. Jeder einzelne PT wies zu wenige Ereignisse auf, um als relevante Nebenwirkung in der Fachinformation berücksichtigt zu werden. Die Ereignisse standen in keinem Zusammenhang mit diabetischen Ketoazidosen (DKA). Es ergibt sich ein **geringfügiger Nachteil** für Insulin+Dapa.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Zusammenfassend lässt sich für die Endpunkte Ausmaß der Blutzuckerkontrolle, gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien und glykämische Variabilität jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen und für die Gewichtsveränderung ein geringer Zusatznutzen ableiten. Dem stehen geringfügige Nachteile bei GI und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gegenüber. In der Zusammenschau aller Endpunkte ergibt sich ein **Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Dapagliflozin ist als erstes zugelassenes orales Antidiabetikum (OAD) in der Behandlung des Typ-1-Diabetes somit eine wertvolle neue Therapieoption für Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², deren Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie bisher nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnte.

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 von Dapagliflozin 5 mg in Kombination mit Insulin bei Typ-1-Diabetes umfasst entsprechend der zugelassenen Indikation alle insulinpflichtigen Erwachsenen mit einem BMI ≥ 27 kg/m², die trotz Optimierung der Insulintherapie keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen und die über eine normale oder höchstens gering eingeschränkte Nierenfunktion verfügen.

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)

Zentrale Therapieziele bei Typ-1-Diabetes sind die Erhaltung der Lebensqualität, die Vermeidung akuter Stoffwechsellentgleisungen und die Verhinderung langfristiger mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen. Hierzu gehören mikrovaskuläre Erkrankungen wie Retinopathien, Nephropathien und Neuropathien sowie makroangiopathische, z. B. kardiovaskuläre Ereignisse.

Eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (erhöhter HbA1c) korreliert aufgrund der Glukosetoxizität mit mikro- und makrovaskulären Folgeschäden sowie erhöhter Mortalität. Da viele Patienten mit alleiniger Insulintherapie aufgrund der Hypoglykämie-Gefahr ihre individuellen HbA1c-Therapieziele nicht erreichen, besteht ein Bedarf für weitere Therapieoptionen, die ohne zusätzliches Hypoglykämierisiko den HbA1c dauerhaft und zuverlässig senken und die glykämische Variabilität verringern.

Die Stabilität der Blutzuckereinstellung hat einen hohen Stellenwert. Senkungen der glykämischen Variabilität und mehr Zeit im Zielbereich, d. h. weniger Glukosewerte im hypo- bzw. hyperglykämischen Bereich reduzieren das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen und stellen darüber hinaus für den Patienten eine subjektiv wahrgenommene Sicherheit dar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

reduzieren das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen. Eine dauerhafte intensivierte Insulintherapie führt oft zur Gewichtszunahme, die eine Insulinresistenz begünstigt und einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Spätkomplikationen darstellt.

Es besteht ein wesentlicher medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die die glykämische Variabilität verringern und gleichzeitig den HbA1c-Wert ohne zusätzliche Hypoglykämien stärker senken, als es mit Insulin allein möglich ist. Mit Dapagliflozin steht nun das erste OAD aus der Klasse der SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung des Typ-1-Diabetes zur Verfügung, das diesen therapeutischen Bedarf adressieren kann.

Für Dapagliflozin zeigen sich gegenüber einer optimalen Insulintherapie signifikante Vorteile bei HbA1c-Reduktion, besserer Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Reduktion $\geq 0,5\%$) ohne schwere Hypoglykämien sowie geringerer glykämischer Variabilität. Dies lässt eine Verringerung von Mortalität und der mikro-/ makrovaskulären Folgekomplikationen erwarten. Auch der therapiebedingten Gewichtserhöhung wird entgegengewirkt. Dapagliflozin adressiert somit wirksam den bei Typ-1-Diabetes-Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz optimaler Insulintherapie und BMI ≥ 27 kg/m² bestehenden therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI ≥ 27 kg/m ²	20.009
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI ≥ 27 kg/m ²	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar	20.009
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI ≥ 27 kg/m ²	828,01–1210,47	16.567.652–24.220.294
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI ≥ 27 kg/m ² (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs ^b)	790,57–1.135,51	15.818.515–22.720.420

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Der Berechnung wird anhand des Mittelwerts der Insulindosisreduktion in den DEPICT-Studien eine Verringerung des Insulinverbrauchs um 12,125% zugrunde gelegt.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
16.567.652–24.220.294
15.818.515–22.720.420 ^a
a: unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes	Gesamte Zielpopulation	828,01–1210,47	16.567.652–24.220.294
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	Gesamte Zielpopulation	790,57–1.135,51	15.818.515–22.720.420 ^a

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
16.567.652–24.220.294
15.818.515–22.720.420 ^a
a: unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs. Der Berechnung wird anhand des Mittelwerts der Insulindosisreduktion in den DEPICT-Studien eine Verringerung des Insulinverbrauchs um 9,79% zugrunde gelegt.

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Tabelle 1-16: 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 ^a	Kurzbezeichnung				
A	Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI ≥ 27 kg/m ²	Humaninsulin	Gesamte Zielpopulation	382,46–764,92	7.652.642–15.305.284
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Folgende Anforderungen ergeben sich für die Behandlung des Typ-1-Diabetes:

Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg) verabreicht. Dapagliflozin darf nur in Ergänzung zu Insulin angewendet werden.

Vor Behandlungsbeginn:

- Risikofaktoren für eine DKA sollten bewertet werden.
- Es sollte sichergestellt sein, dass die Ketonkörper-Spiegel normal sind.
- Es sollte sichergestellt sein, dass der Patient die Fähigkeit besitzt, Ketonkörper-Spiegel zu überwachen.
- Es wird empfohlen, dass Patienten mehrere Ketonkörper-Ausgangswerte bestimmen, und dass Patienten sich damit vertraut machen, wie ihre Verhaltensweisen und ihre Lebensgewohnheiten ihre Ketonkörper-Spiegel beeinflussen.
- Patienten sollten in einer speziellen Schulung über das Risiko einer DKA informiert werden.
- Die Korrektur eines Volumenmangels bei entsprechenden Patienten wird empfohlen.

Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, sollte bei der ersten Dosis von Dapagliflozin eine 20 %ige Reduktion des ersten Insulinbolus zu einer Mahlzeit in Erwägung gezogen werden.

Während der Behandlung sollten die Ketonkörper überwacht und bei erhöhten Ketonkörper-Spiegeln entsprechende Maßnahmen ergriffen werden.

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] <60 ml/min sollte keine Behandlung mit Forxiga® 5 mg begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 ml/min beträgt, sollte es abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten ≥ 65 Jahre sollten die Nierenfunktion und das Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Der Beginn einer Therapie mit Dapagliflozin bei Patienten ≥ 75 Jahren wird nicht empfohlen.

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

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile.

Warnhinweise bestehen für Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, DKA, Fournier-Gangrän, Harnwegsinfektionen, ältere Patienten, Herzinsuffizienz, Behandlung mit Pioglitazon, erhöhten Hämatokrit, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Laktose.

Der Zulassungsinhaber soll gewährleisten, dass Ärzte und Patienten/Pflegepersonal, von denen erwartet wird, dass sie das Produkt verschreiben, abgeben oder anwenden, Zugang haben zu einer:

- Broschüre für Ärzte und medizinisches Fachpersonal, einschließlich einer Checkliste für den verordnenden Arzt
- Patientenbroschüre
- Patientenkarte

Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien sind mit der nationalen Zulassungsbehörde abzustimmen.

Forxiga[®] 5 mg unterliegt der Verschreibungspflicht.