

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga[®] 5mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1 Administrative Prävalenz des Typ-1-Diabetes im gesamten Bundesgebiet im Zeitraum 2009-2015 in Prozent der GKV-Versicherten (nach (Goffrier et al., 2017))	24
Tabelle 3-2: Vergleich der rohen und standardisierten administrativen Prävalenz des Typ-1-Diabetes nach ost- und westdeutschen Bundesländern im Vergleich von 2009 und 2015 (Goffrier et al., 2017)	24
Tabelle 3-3: Berichtete (Goffrier et al., 2017) und ab dem Jahr 2016 daraus extrapolierte administrative Prävalenzen des Typ-1-Diabetes in Deutschland	27
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Berechnungsschritte der Zielpopulation	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
Tabelle 3-13: 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)	48
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	49
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Prozentuales Überleben von Typ-1-Diabetikern in Schottland im Vergleich zur Gesamtpopulation – getrennt nach Geschlechtern (Livingstone et al., 2015)	18
Abbildung 2: Bildung der Basispopulation und Ableitung der jahresweisen Studienpopulationen (alle Subtypen, (Goffrier et al., 2017)).....	23
Abbildung 3: Standardisierte Prävalenzen des Typ-1-Diabetes im Jahr 2015 nach KV-Bereichen in Prozent (nach https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=1&uid=79 und (Goffrier et al., 2017)).....	25
Abbildung 4: Rohe und standardisierte administrative Prävalenz des Typ-1-Diabetes nach KV-Bereich, Durchschnitt der Jahre 2013-2015 (Goffrier et al., 2017).	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Anhydroglucitol
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BHB	Beta-Hydroxybutyrat
BMI	Body Mass Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDD	Defined Daily Dose
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease-Management-Programm
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA _{1c}	Glykierte Form des Hämoglobin A
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
IE	Internationale Einheit
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LADA	Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (Latent Autoimmune Diabetes in the Adults)
MAGE	Mean Amplitude of Glycemic Excursions

MAH	Marketing Authorisation Holder
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
OAD	Orales Antidiabetikum
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SU	Sulfonylharnstoff

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.

Die Fachinformation zu Dapagliflozin (Forxiga[®]) (AstraZeneca GmbH, 2019) legt fest:

„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/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird für dieses Anwendungsgebiet

- **Humaninsulin**

benannt.

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).

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 zu Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin in der Behandlung des Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen

- **Humaninsulin**

benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

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) ≥ 27 kg/m², 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019). 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.

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.

Nicht zutreffend; es hat ein Beratungsgespräch stattgefunden.

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.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der aktuellen Fachinformation von Forxiga® 5mg (Dapagliflozin) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

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. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Dapagliflozin (Forxiga), Stand: März 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2015-B056 am 29.Juni 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Information über eine Veränderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2015-B-056. Dapagliflozin als Zusatztherapie zur Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus.

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.

Als Typ-1-Diabetes wird ein absolutes Insulinmangelsyndrom bezeichnet, das durch den progredienten Verlust der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse verursacht wird.

Je nach Dynamik des Zellverlusts können sich entsprechende Symptome bereits innerhalb von Monaten oder erst im Verlauf von Jahren bemerkbar machen. Bei fulminantem Verlauf kann eine schwere, bis zum Bewusstseinsverlust reichende, hyperglykämische, ketoazidotische Stoffwechsellage zur Diagnosestellung führen. Bei einem langsamen Verlauf kann der durch den chronischen Insulinmangel verursachte Blutzuckeranstieg zunächst unbemerkt bleiben und sich erst nach und nach über die klassischen Diabetessymptome Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust bemerkbar machen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Die Ursache des Typ-1-Diabetes wird in den meisten Fällen (>90%) in einer zellulär vermittelten, chronischen autoimmunen Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gesehen (immunologisch vermittelter Typ-1-Diabetes, Typ-1a-Diabetes). Eine Reihe unterschiedlicher zellulärer und molekularer Ziele von Autoantikörpern sind identifiziert worden, darunter Inselzellen, Insulin, Glutamat-Decarboxylase der Beta-Zelle, Tyrosinphosphatase und Zinktransporter 8 der Beta-Zelle (Bottazzo et al., 1974; Palmer et al., 1983; Wiest-Ladenburger et al., 1997; Bingley et al., 2003; Torn et al., 2008; Schlosser et al., 2010). Zudem konnte eine starke genetische Assoziation mit bestimmten Human Leukocyte Antigen (HLA)-Allelen nachgewiesen werden (Cordell & Todd, 1995). Das Vorhandensein von Autoantikörpern dient auch zur diagnostischen Differenzierung gegenüber der viel selteneren idiopathischen Form des Typ-1-Diabetes (Typ-1b-Diabetes), bei der keine Autoantikörper und keine Assoziation mit HLA-Risikoallelen nachgewiesen werden können, und deren Ursache unklar ist und insbesondere der Differenzierung gegenüber Typ-2-Diabetes (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Vor kurzem wurde für Typ-1-Diabetes eine neue Stadieneinteilung vorgestellt. So wird bei mindestens zwei persistierenden Autoantikörpern aber Normoglykämie vom Stadium 1 gesprochen. Als präsymptomatisches Stadium 2 gilt, wenn neben mindestens zwei Autoantikörpern entweder eine gestörte Glukosetoleranz oder gestörte Nüchternglukosewerte

oder HbA_{1c} (glykierte Form des Hämoglobin A)-Werte zwischen 5,7% und 6,4% nachweisbar sind. Erst wenn eine Hyperglykämie entsprechend den Glukosekriterien der American Diabetes Association feststellbar ist, ist das symptomatische Stadium 3 erreicht (Insel et al., 2015; American Diabetes Association, 2017). Da diabetesassoziierte Autoantikörper bislang nicht routinemäßig untersucht werden und in den Stadien 1 und 2 keine für den Betroffenen spürbaren Symptome vorliegen und eine glukosesenkende Behandlung nicht erforderlich ist, ist diese Stadieneinteilung für den klinischen Alltag von untergeordneter Bedeutung.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Häufigkeit von Typ-1-Diabetes sind gering (van der Linde et al., 2014). Die Erstmanifestation tritt meist im Kindes- oder Jugendalter auf, jedoch werden auch im Erwachsenenalter Patienten neu mit Typ-1-Diabetes diagnostiziert, darunter in seltenen Fällen Betroffene, die zunächst für Typ-2-Diabetiker gehalten und z. T. erst Jahre später als sogenannte „LADA“ (Latenter Autoimmune Diabetes bei Erwachsenen)-Patienten identifiziert werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Vor der Einführung der Insulinersatztherapie im Jahr 1922 war Patienten mit Typ-1-Diabetesdiagnose nur eine kurze Überlebenszeit beschieden. Obwohl die Insulinersatztherapie seither wesentlich verbessert und weiterentwickelt wurde (Quianzon & Cheikh, 2012), blieben Insulin und seine Derivate die einzigen zugelassenen Wirkstoffe zur Behandlung des Typ-1-Diabetes. Trotz der verbesserten Überlebenschancen seit Einführung der Insulinersatztherapie weisen Patienten mit Typ-1-Diabetes immer noch eine signifikant verkürzte Lebenserwartung auf (siehe Abschnitt 3.2.2), (Livingstone et al., 2015).

Die chronische Natur der Erkrankung und das Fehlen kurativer Therapien erfordert nach der Diagnose eine lebenslange intensive Behandlung unter enger ärztlicher Betreuung (siehe Abschnitt 3.2.2). Patienten mit Typ-1-Diabetes, aufgrund des frühen Erkrankungsbeginns auch besonders Kinder, und auch deren Angehörige sind gezwungen, sich ständig mit der Krankheit auseinanderzusetzen, mehrmals täglich die Kontrolle der Blutzucker-Werte durchzuführen und ihre Ernährungsgewohnheiten sowie die blutzuckersenkende Therapie entsprechend auszurichten. Dabei bewegen sie sich in einem anhaltenden Spannungsfeld zwischen einerseits dem Risiko durch zu hohe Insulingabe bzw. zu niedrige Glukosezufuhr Hypoglykämien zu verursachen, und andererseits, über eine unzureichende Senkung der pathologisch erhöhten Blutzuckerkonzentration mittel- bis langfristig lebensbedrohliche mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen zu verursachen. Durch den frühen Krankheitseintritt ist selbst bei guter Einstellung der Therapie von einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität über einen wesentlichen Teil der Lebenszeit auszugehen. Entsprechend groß ist die Krankheitslast der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Zielpopulation

Als Zielpopulation von Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Typ-1-Diabetes kommen entsprechend der zugelassenen Indikation alle insulinpflichtigen Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² in Frage, die unter einer optimierten Therapie mit Insulin alleine keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichen und die über eine normale oder höchstens

gering eingeschränkte Nierenfunktion verfügen (AstraZeneca GmbH, 2019). Näherungsweise lässt sich dies mit dem Anteil derjenigen erwachsenen Patienten abbilden, die über einen längeren Zeitraum ihr individuell vereinbartes HbA_{1c}-Therapieziel trotz Optimierung der Insulintherapie nicht erreichen (siehe Abschnitt 3.2.2).

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.

Das übergeordnete Therapieziel der Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes ist die Erhaltung der Lebensqualität bzw. das Vermeiden einer mit der Erkrankung verbundenen Minderung der Lebensqualität. Als weitere wichtige Ziele gelten, die Akzeptanz für die Erkrankung sowie eine möglichst hohe Zufriedenheit mit dem Therapieregime zu erreichen. Nur bei hoher Therapiezufriedenheit kann eine dauerhaft gute Adhärenz der Patienten an die zum Teil anspruchsvollen Anforderungen der Therapie und damit eine langfristig zufriedenstellende Blutzuckereinstellung und die Vermeidung von diabetischen Spätkomplikationen erreicht werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Im Vordergrund der Typ-1-Diabetes-Behandlung steht einerseits die Stabilisierung der betroffenen Stoffwechselprozesse mit dem Ziel das Risiko für akute Stoffwechselentgleisungen wie schwerer Hyperglykämien oder therapiebedingter Hypoglykämien möglichst gering zu halten. Weiterhin wird eine Behandlung angestrebt, die das Auftreten von langfristigen diabetesassoziierten Folgekomplikationen reduziert oder verhindert. Dabei handelt es sich in der Regel um mikro- und makroangiopathische Schäden, die sich klinisch in typischen Krankheitsbildern wie diabetischer Retinopathie, Nephropathie, diabetischem Fußsyndrom, diabetischer peripherer Neuropathie und kardiovaskulären Ereignissen manifestieren (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

HbA_{1c}-Wert als wichtiger Parameter zur Steuerung der Diabetestherapie

Im gesunden wie im pathologisch gestörten Stoffwechsel ist die Blutzuckerkonzentration, abhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme, signifikanten Schwankungen unterworfen. Als Messgröße zur Beurteilung der Blutzuckerkonzentration über längere Zeiträume hat sich daher die Bestimmung des Anteils an glykiertem Hämoglobin A (HbA_{1c}) bewährt. Der HbA_{1c}-Wert spiegelt die mittlere Blutglukosekonzentration über einen Zeitraum von ca. 4 bis 12 Wochen wider und ist somit ein wichtiger diagnostischer Parameter für die längerfristige Kontrolle des Glukosestoffwechsels. Als Normbereich gelten HbA_{1c}-Werte von 28 bis 38 mmol/mol bzw. von 4 bis 6% des Gesamt-Hämoglobins (Hien et al., 2013).

Neben seinem diagnostischen Wert kommt der HbA_{1c}-Bestimmung eine zentrale Rolle bei der Planung und Kontrolle von individuellen Therapiezielen zu. Da eine Insulintherapie stets mit

einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einhergeht, empfehlen aktuelle Behandlungsleitlinien die Vereinbarung von individuellen HbA_{1c}-Zielwerten in Abhängigkeit von persönlichem Hypoglykämierisiko und Komorbiditäten. Bei Erwachsenen mit niedrigem intrinsischem Hypoglykämierisiko kann ein HbA_{1c}-Wert von $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) angestrebt werden. Solange keine Hypoglykämien auftreten, wird ein Wert von $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) als Behandlungsziel empfohlen. Wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien auftreten und extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen, wird eine weniger intensive glykämische Kontrolle (HbA_{1c}-Zielwert $\leq 8,5\%$; ≤ 69 mmol/mol) empfohlen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Aufgrund seiner klinischen Aussagekraft besitzt der HbA_{1c}-Wert auch eine prognostische Relevanz zur Bewertung von neuen Therapien im Bereich Diabetes. In praktisch allen wesentlichen Untersuchungen der letzten Jahre wird die Wirksamkeit von Interventionen zur glykämischen Kontrolle über den HbA_{1c}-Wert erhoben und nachgewiesen. Dabei geht seine Bedeutung über eine Beurteilung der mittelfristigen Blutglukosewerte hinaus. So wurde gezeigt, dass höhere HbA_{1c}-Werte mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Ketoazidosen und hyperosmolaren Komata verbunden sind (Jefferies et al., 2015). Sowohl sehr hohe als auch sehr niedrige HbA_{1c}-Werte korrelieren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an Unfällen beteiligt zu sein (Redelmeier et al., 2009; El-Menyar et al., 2016), niedrige HbA_{1c}-Werte korrelieren mit der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien (Gross et al., 2016) und insbesondere bei älteren Patienten auch mit Demenz, wobei diese Assoziation in beide Richtungen zu wirken scheint: niedrige Blutzuckerkonzentrationen führen zu kognitiven Einschränkungen. Diese wiederum begünstigen das Auftreten von hypoglykämischen Episoden (Yaffe et al., 2013).

Die größte Bedeutung kommt dem HbA_{1c}-Wert jedoch aufgrund seiner Korrelation mit der Häufigkeit des Auftretens von mikro- und makrovaskulären sowie neuropathischen Folgeschäden erhöhter Blutzuckerkonzentrationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zu. In einer großen prospektiven Studie wurde die HbA_{1c}-Konzentration als prädiktiver Faktor für das Auftreten von diabetesassoziierten Spätkomplikationen wie Retinopathien, Neuropathien, Nierenschäden, zerebrovaskulären und kardiovaskulären Zwischenfällen nachgewiesen. Bei bereits geringfügig erhöhten HbA_{1c}-Werten stieg das Risiko solcher Komplikationen an (Diabetes Control Complications Trial Research Group et al., 1993; Lachin et al., 2008). In einer Langzeitbeobachtung wurde ein entsprechend erhöhtes Mortalitätsrisiko bei erhöhten HbA_{1c}-Werten bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nachgewiesen. Dieser Zusammenhang war bei Frauen besonders ausgeprägt. Unabhängig von der blutzuckersenkenden Therapie gilt der HbA_{1c}-Wert somit als wertvoller prädiktiver Surrogatparameter für spätere mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes (Diabetes Control Complications Trial Study Research Group, 2016). Er besitzt somit eine direkte Relevanz zur Beurteilung des langfristigen Therapieerfolgs bei Typ-1-Diabetes-Patienten.

In der Literatur ist eindeutig die Reduktion der Hyperglykämie der dem positiven Einfluss auf mikrovaskuläre Veränderungen zugrundeliegende Effekt (Diabetes Control Complications

Trial Research Group et al., 1993). In jüngeren Studien wurde ebenfalls gezeigt, dass die akute normoglykämische Einstellung von Typ-1-Diabetes-Patienten durch Insulin, während eines euglykämischen Clamps, zu direkten Effekten auf die retinale Durchblutung führt (Pemp et al., 2010). Unabhängig vom Wirkmechanismus, mit welchem die Hyperglykämie reduziert wird, ist daher mit Blick auf die Senkung des Risikos vaskulärer Folgeschäden in erster Linie entscheidend, dass die Glukosetoxizität erhöhter Blutglukosekonzentrationen vermieden und der Blutzucker langfristig gesenkt wird (HbA_{1c}-Senkung).

Der HbA_{1c}-Wert ist der Langzeitmarker für die Blutzuckereinstellung, der im klinischen Alltag genutzt wird, um den individuellen Zielwert festzulegen und dessen Erreichen zu kontrollieren. Hierbei wird generell nicht unterschieden, durch welche Arzneimittel der Wert gesenkt wurde – weder labortechnisch noch in der klinischen Interpretation.

Somit ist anzunehmen, dass die Übertragbarkeit der Surrogatvalidität des HbA_{1c} hinsichtlich der Reduktion von mikro- und makrovaskulären Folgeschäden auch allgemein bei Therapien gegeben ist, die eine Verhinderung der Glukosetoxizität durch Senkung der Blutzuckerkonzentration erreichen.

Welche langfristigen negativen Konsequenzen eine unzureichende HbA_{1c}-Einstellung hat, belegen die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen: Daten des schwedischen Diabetesregisters zeigen, dass bei HbA_{1c}-Werten über 9,7% das relative Mortalitätsrisiko gegenüber Nicht-Diabetikern auf das mehr als 8,5-fache erhöht ist (Lind et al., 2014). Für diese HbA_{1c}-Werte fanden die Autoren zudem ein 10,5-fach erhöhtes Risiko, an den Folgen einer kardiovaskulär bedingten Erkrankung zu sterben. In Übereinstimmung damit ergab eine jüngere auf ebendiesem Register basierende Analyse für Patienten mit HbA_{1c}-Werten von 7,0–7,8% ein 3,1-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu gesunden Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung (Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit) zu versterben. Für Patienten mit HbA_{1c}-Werten von 9,7% oder höher wurde dagegen ein um das 10,8-fache erhöhtes Risiko ermittelt (Matuleviciene-Anangen et al., 2017). Die Autoren führen aus, dass kardiovaskuläre Erkrankungen - in erster Linie koronare Herzkrankheiten - die häufigste Todesursache bei Patienten mit Typ-1-Diabetes darstellen. Auch die deutsche S3-Leitlinie spricht in diesem Zusammenhang von einer Differenz im Sterberisiko innerhalb eines Zeitraums von 6,5 Jahren bei einem Unterschied im HbA_{1c}-Wert von 2 Prozentpunkten selbst in einer relativ frühen Erkrankungsphase (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Ein höherer und langfristig unkontrollierter HbA_{1c}-Wert ist demnach mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden.

Der HbA_{1c}-Wert ist somit ein äußerst wertvoller Endpunkt in klinischen Studien und als patientenrelevanter, validierter Surrogatparameter zur Abschätzung des Risikos vaskulärer Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes und damit zur Bewertung des therapeutischen Nutzens blutzuckersenkender Therapien im Verfahren zur Marktzulassung neuer Wirkstoffe allgemein anerkannt und durch den G-BA als solcher bestätigt (Food and Drug Administration, 2008; European Medicines Agency, 2012; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014; European Medicines Agency, 2018).

Insulinsubstitutionstherapie bei Typ-1-Diabetes

Der zentrale Therapieansatz in der Behandlung des Typ-1-Diabetes ist die Insulinsubstitutionstherapie bei der der Ausfall der endogenen pankreatischen Insulinproduktion durch die Gabe von therapeutischen Dosen von Insulin kompensiert wird. Das Ziel ist dabei, die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Körperzellen so zu stimulieren, dass die pathologisch überhöhte Blutglukosekonzentration (Hyperglykämie) in einen normalen Bereich zurückgeführt wird (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Als Therapiestandard gilt gegenwärtig die sogenannte intensivierete Insulintherapie. Darunter versteht sich eine an die aktuellen Bedürfnisse angepasste Insulinsubstitution. Dabei wird der basale Insulinbedarf über ein langwirkendes „Basalinsulin“ abgedeckt und tageszeitliche Schwankungen im Insulinbedarf wie z. B. nach Mahlzeiten werden durch die Gabe von kurzwirksamem Insulin („Bolusinsulin“) bedient. Dies erfordert eine aufwändige, stetige und eigenverantwortliche Kontrolle der Blutglukosekonzentration durch den Patienten über Blutglukoseselbstmessungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die intensivierete Insulintherapie ist der konventionellen Insulintherapie, die eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeit vorsieht, deutlich überlegen (Nathan & DCCT EDIC Research Group, 2014; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Letztere ist deshalb laut aktuellen Leitlinien nur noch für Patienten empfohlen, die den Anforderungen an eine intensivierete Therapie z. B. aufgrund kognitiver Einschränkungen oder krankheitsbedingt nicht gerecht werden können, die sich nach ausführlicher Schaden-Nutzen-Aufklärung dagegen entschieden haben oder in der Langzeitbetreuung eine mangelhafte Therapieadhärenz gezeigt haben (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Die dokumentierten negativen Folgen einer intensiven HbA_{1c}-Senkung wie erhöhtes Hypoglykämierisiko und Gewichtszunahme (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018) stehen dabei klar im Zusammenhang mit den erhöhten Insulingaben im Rahmen der intensivierten Insulintherapie. Es besteht somit ein Bedarf für neue Therapieoptionen, die eine dauerhafte und zuverlässige HbA_{1c}-Senkung erreichen bei gleichzeitiger Vermeidung insulinbedingter unerwünschter Folgen wie Gewichtszunahme und Hypoglykämien.

Glykämische Variabilität in der Therapie des Typ-1-Diabetes

Über die absolute Senkung des Blutzucker-Wertes hinaus, besitzt die Stabilität der Blutzuckereinstellung für den Patienten einen hohen Stellenwert. Alle Maßnahmen, die zu einer Senkung der Variabilität des Blutzucker-Wertes und einer Erhöhung der Zeit im Zielbereich (Time in Range) und somit zu weniger Glukosewerten im hypo- bzw. hyperglykämischen Bereich führen, stellen für den Patienten eine zusätzliche und gleichzeitig auch subjektiv wahrgenommene erhöhte Sicherheit dar, die bei vielen Betroffenen mit einem besseren Allgemeinbefinden und gesteigerter Leistungsfähigkeit assoziiert ist. Dies wurde im Zusammenhang mit dem Einsatz von kontinuierlichem Glukosemonitoring nachgewiesen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018), kann aber konzeptionell auf andere Methoden übertragen werden, die eine Stabilisierung der metabolischen Kontrolle ermöglichen. Die Stabilisierung der Blutzuckereinstellung bedeutet für den Patienten eine Bestätigung und damit eine positive Rückmeldung auf seine Bemühungen. Sie erhöht die Therapiezufriedenheit, festigt die Adhärenz und unterstützt somit wichtige Therapieziele

(Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Längerfristig kann dadurch eine Senkung des Risikos Sekundärkomplikationen zu erleiden erwartet werden.

Therapeutischer Bedarf

Trotz bedeutender Fortschritte und Verbesserungen in der Insulintherapie über die letzten Jahrzehnte ist der therapeutische Erfolg bei vielen Typ-1-Diabetikern leider immer noch unzureichend. Dies zeigt sich in der relativen Häufigkeit von diabetesassoziierten Folgekomplikationen sowie in einer insgesamt verminderten durchschnittlichen Lebenserwartung von Menschen mit Typ-1-Diabetes (Livingstone et al., 2015). So reduzierte sich in dieser Studie der schottischen Gesamtbevölkerung die mittlere Lebenserwartung von Zwanzigjährigen von 57,3 zusätzlichen Lebensjahren bei Männern ohne Typ-1-Diabetes auf nur noch 46,2 Jahre bei Männern mit Typ-1-Diabetes, eine Differenz von 11,1 Jahren (95%-Konfidenzintervall (KI): 10,1 – 12,1), d. h die Gesamtlebenserwartung ging von 77,3 auf 66,2 Jahre zurück (Abbildung 1). Bei zwanzigjährigen Frauen mit Typ-1-Diabetes war der Verlust an zu erwartender Lebenszeit mit 12,9 Jahren (95% KI: 11,7 – 14,1) noch ausgeprägter und resultierte in einem Unterschied von 61,0 Jahren in der Normalbevölkerung gegenüber 48,1 zusätzlichen Lebensjahren bei Typ-1-Diabetikerinnen, entsprechend einem Rückgang der Gesamtlebenserwartung von 81,0 auf 68,1 Jahren.

Der größte Beitrag zu dieser erhöhten Mortalität stammt über alle Altersklassen betrachtet mit 36,2% (95% KI: 27,5 – 54,4) bei Männern und 30,6% (95% KI: 24,0 – 43,4) bei Frauen von Todesfällen durch koronare Herzerkrankungen. Bei Patienten unter 50 Jahren sind dagegen diabetische Stoffwechselentgleisungen die führenden Ursachen (Männer: 29,4%, [95% KI: 1,0 – 100,0]; Frauen: 21,7%, [95% KI: 21,2 – 52,6]) der erhöhten Mortalität (Livingstone et al., 2015).

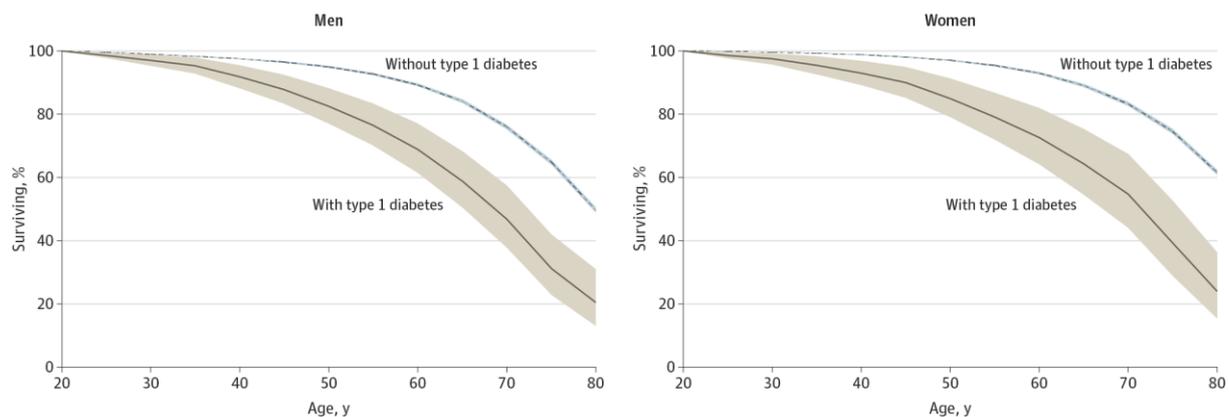


Abbildung 1: Prozentuales Überleben von Typ-1-Diabetikern in Schottland im Vergleich zur Gesamtpopulation – getrennt nach Geschlechtern (Livingstone et al., 2015)

Weitere deutliche Hinweise auf Verbesserungsbedarf in der Versorgung von Patienten mit Typ-1-Diabetes ergeben sich aus den aktuell verfügbaren Berichten zur Qualitätszielerreichung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease-Management-Programme, DMP) zu Typ-1-Diabetes der Kassenärztlichen Vereinigungen und

Krankenkassen. Während die Anzahl von Patienten mit einer oder mehreren schweren Hypoglykämien innerhalb der letzten zwölf Monate mit 3,8% zwar hoch, aber immerhin innerhalb des Zielwertes von $\leq 15\%$ lag, konnten 21% der eingeschlossenen Patienten ihren HbA_{1c}-Wert nicht unter 8,5% senken. Bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (51,1%) konnte der zwischen Arzt und Patient individuell vereinbarte HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Für diese Patienten ist durch langfristig erhöhte Glukosewerte und eine damit verbundene Glukosetoxizität von einem anhaltend erhöhten Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden, bis hin zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko auszugehen.

Diese Daten illustrieren das Spannungsfeld, in dem sich die blutzuckersenkende Therapie des Typ-1-Diabetes gegenwärtig befindet: Mit Insulin steht zwar ein Wirkstoff zur Blutzuckersenkung zur Verfügung, mit dieser Substitutionstherapie lässt sich jedoch trotz aller therapeutischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte die natürliche Insulinausschüttung nur unzureichend ersetzen. Sie birgt u. a. ein erhebliches Hypoglykämierisiko, mit der Folge, dass viele Patienten, um Hypoglykämien zu vermeiden, eine unzureichende Senkung ihres Blutzucker-Spiegels in Kauf nehmen müssen. Darüber hinaus wirkt sich die dauerhafte intensiverte Insulintherapie negativ auf das Körpergewicht aus und führt bei Diabetes-Patienten längerfristig zu übermäßiger Gewichtszunahme. Die Zunahme des Körpergewichtes korreliert dabei weniger mit der erreichten Blutzuckersenkung als mit der eingesetzten Insulinmenge. Die insulingetriebene Gewichtszunahme kann wiederum eine Insulinresistenz begünstigen und stellt, gemeinsam mit resultierendem erhöhtem Blutdruck und pathologisch verändertem Blutlipidprofil, einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Spätkomplikationen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes dar (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018).

Diese Befunde zeigen eindrücklich den Bedarf nach einer Verbesserung der blutzuckersenkenden Therapie für Menschen mit Typ-1-Diabetes. Neben Verbesserungen der Insulintherapie (Insulinpumpen, kontinuierliche Blutglukosemessung, Insulinanaloge) ist dazu auch eine Unterstützung der Insulintherapie durch die Gabe weiterer blutzuckersenkender, insulinunabhängiger Wirkstoffe mit geringem intrinsischen Hypoglykämierisiko untersucht worden.

Dapagliflozin in der Therapie des Typ-1-Diabetes

Mit Dapagliflozin steht nun ein erstes orales Antidiabetikum zur Behandlung des Typ-1-Diabetes zur Verfügung, das nachweislich einen bedeutsamen Beitrag zu einer nachhaltigen Senkung des Blutzucker-Spiegels leisten kann ohne dabei das Risiko von therapiebedingten Hypoglykämien zu erhöhen.

Hinsichtlich der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -0,44 [-0,55; -0,32] nach 24 Wochen, -0,34 [-0,48; -0,20] nach 52 Wochen). Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA_{1c}-Reduktion $\geq 0,5\%$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (Odds Ratio

[OR] [95%-KI]: 3,76 [2,55; 5,54] nach 24 Wochen, 2,81 [1,91; 4,15] nach 52 Wochen). Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Die signifikante Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Patienten unter Dapagliflozin gegenüber Patienten in der Placebo-Gruppe lässt, entsprechend der prädiktiven Kraft des HbA_{1c}-Wertes (Nathan & DCCT EDIC Research Group, 2014), ebenfalls eine Verminderung von diabetesassoziierten Folgekomplikationen erwarten. Damit erfüllt Dapagliflozin einen wichtigen Bedarf in der Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes.

Die Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien, ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Zur Interpretation von Hypoglykämien müssen diese immer gemeinsam mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung betrachtet werden. Andernfalls könnte eine niedrigere Hypoglykämierate auch lediglich durch eine geringere Blutzuckersenkung und nicht durch einen substanzspezifischen Effekt zustande kommen (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010). Gleichzeitig ist der HbA_{1c}-Wert bei Typ-1-Diabetes ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen (IQWiG, 2007; IQWiG, 2010; IQWiG, 2015). Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer HbA_{1c}-Reduktion $\geq 0,5\%$ ohne schwere Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin+Placebo (OR [95%-KI]: 2,81 [1,91; 4,15]).

Neben der dauerhaften Senkung des Blutzucker-Spiegels zeigte sich auch eine Reduktion der Variabilität der Blutzucker-Werte. Die gepoolte Analyse nach 24 Wochen zeigte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der Standardabweichung des mittleren Blutzuckers unter Insulin+Dapagliflozin im Vergleich zu Insulin+Placebo (MWD [95%-KI]: -6,89 [-8,71; -5,07]; standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD] [95%-KI]: -0,58 [-0,77; -0,40]). Dies lässt in der Folge eine Reduktion des Risikos für wiederkehrende Hypoglykämien erwarten (Kilpatrick et al., 2007). Auch bei weiteren Parametern zur Bewertung der Stabilität der Blutzuckereinstellung (MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions; Zeit im Zielbereich) zeigten sich signifikante Vorteile einer Therapie von Insulin+Dapagliflozin gegenüber Insulin alleine.

Ein positiver Effekt der Kombinationstherapie von Insulin mit Dapagliflozin zeigte sich außerdem in einem signifikant reduzierten Insulinbedarf, der sich, neben der durch Dapagliflozin erhöhten renalen Glukoseausscheidung, wiederum positiv auf die Entwicklung des Körpergewichtes der Patienten auswirkte. So benötigten Patienten in den Studien DEPICT 1 und DEPICT 2 unter Dapagliflozin 5 mg/Tag nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo einen um 8,80% bis 10,78% gegenüber Placebo verminderten täglichen Gesamtinsulinverbrauch (AstraZeneca GmbH, 2019). Hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichtes zeigt sich ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -3,89 [-4,67;-3,11]; SMD [95%-KI]: -0,88 [-1,07;-0,69]). Hinsichtlich der Veränderung des BMI zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion unter Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: -1,28 [-1,55;-1,01]; SMD [95%-KI]: -0,85 [-1,04;-0,66]).

Hinsichtlich der Veränderung der Therapiezufriedenheit zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)-Summenscores zugunsten von Insulin+Dapagliflozin (MWD [95%-KI]: 1,25 [0,39; 2,11]). Das Ergebnis ist allerdings nicht klinisch relevant.

Unerwünschte Ereignisse traten in den klinischen Studien in der Regel in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf und waren gut behandelbar.

Fazit:

- Insulin+Dapagliflozin ermöglicht eine verbesserte Kontrolle des Blutzuckers ohne dabei das Hypoglykämierisiko zu erhöhen. Aufgrund der verbesserten Blutzuckerkontrolle ist langfristig von einer Reduktion diabetischer Folgekomplikationen aufgrund geringerer Glukosetoxizität auszugehen.
- Neben der Senkung der Blutzucker-Werte wurde auch eine Stabilisierung der glykämischen Kontrolle nachgewiesen.
- Verbesserte glykämische Kontrolle und geringere Blutzuckervariabilität führen nachweislich zu einer erhöhten Therapiezufriedenheit und können somit längerfristig mit einer guten Adhärenz assoziiert sein.
- Durch die Behandlung mit Dapagliflozin verringert sich der Insulinbedarf. Eine Reduktion des Körpergewichtes und des BMI lassen einen damit verbundenen Rückgang des Risikos für kardiovaskuläre Folgekomplikationen erwarten.

Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin zeigt somit im direkten Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin alleine eine Reihe von Vorteilen, die wichtige medizinische Bedürfnisse von Menschen mit Typ-1-Diabetes befriedigen und einen wesentlichen Beitrag zum Erreichen der zentralen Ziele einer erfolgreichen Therapie des Typ-1-Diabetes leisten können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Epidemiologie des Diabetes mellitus in Deutschland liegen aufgrund seiner klinischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung zahlreiche Studien vor. Allerdings fokussiert die große Mehrzahl der Untersuchungen auf den wesentlich häufigeren Typ-2-Diabetes oder differenziert nicht nach den einzelnen Subtypen.

Mit einer Untersuchung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung liegt eine aktuelle Studie vor, die auf breiter Basis die Entwicklung der Häufigkeit des Diabetes in Deutschland auf administrativer Basis, d. h. aufgrund im Gesundheitssystem entsprechend auffällig gewordener Patienten, in den Jahren 2009-2015 untersucht (Goffrier et al., 2017). Als Grundlage dienen die nach § 295 SGB V erhobenen gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aus dem ambulanten Versorgungsbereich (VDX-Daten). Diese umfassen alle in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten. Es handelt sich somit um eine Gesamterfassung der zu untersuchenden Population, die die Probleme einer Stichprobenerhebung mit den damit verbundenen Problemen der Probengröße und Repräsentativität umgeht.

Während für Typ-2-Diabetes sowohl Inzidenz als auch Prävalenz bestimmt wurden, werden für Typ-1-Diabetes ausschließlich Daten zur Prävalenz berichtet. Das Vorliegen eines Typ-1-Diabetes wurde anhand der berichteten ärztlichen Diagnosen wie folgt operationalisiert: In mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres eine Kodierung nach ICD10 (International Classification of Diseases) E10 (Diabetes mellitus, Typ-1) oder in einem Quartal eine E10-Kodierung und in mindestens einem weiteren Quartal eine E14-Kodierung (nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus). Berücksichtigt wurden dabei nur Diagnosen mit dem Zusatzmerkmal 'G', also gesicherte Diagnosen, Verdachtsdiagnosen waren demnach ausgeschlossen. Diagnosen zu Gestations- oder Schwangerschaftsdiabetes (ICD10 O24) blieben ebenfalls unberücksichtigt (Goffrier et al., 2017).

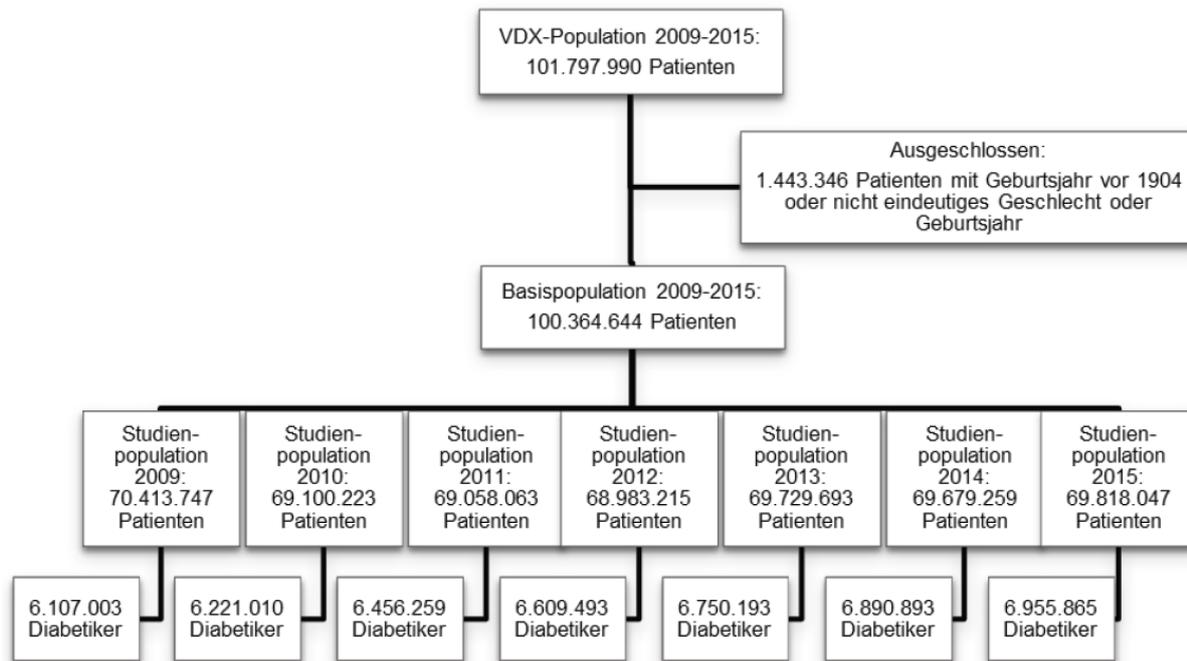


Abbildung 2: Bildung der Basispopulation und Ableitung der jahresweisen Studienpopulationen (alle Subtypen, (Goffrier et al., 2017))

Die so gewonnenen Zahlen wurden über einen gesondert vorliegenden Datensatz zu diabetesspezifischen Arzneimittelverordnungen und Diagnosen (AVD-VDA-Daten) validiert. Dabei konnte im Jahr 2014 bei gleichen Definitionskriterien nur eine minimale Abweichung von 0,3% der Diabetikerpopulation festgestellt werden. Da für diesen zweiten Datensatz ein anderes Pseudonymisierungsverfahren verwendet wurde, lässt sich eine sehr hohe Qualität der VDX-Daten belegen (Goffrier et al., 2017).

Die bestimmten rohen administrativen Prävalenzen wurden anschließend nach Alter und Geschlecht standardisiert und räumlich zugeordnet. Während für Typ-2-Diabetes dies nach Ost/West, Bundesland bzw. KV-Bereich bis auf Kreisebene durchgeführt wurde, ist es bei Typ-1-Diabetes nur bis auf KV-Bereichsebene durchgeführt worden.

Ergebnisse

Tabelle 3-1 Administrative Prävalenz des Typ-1-Diabetes im gesamten Bundesgebiet im Zeitraum 2009-2015 in Prozent der GKV-Versicherten (nach (Goffrier et al., 2017))

Jahr	Diabetes mellitus Typ-1 rohe Prävalenz (%)	Diabetes mellitus Typ-1 standardisierte Prävalenz (%)
2009	0,32	0,33
2010	0,31	0,32
2011	0,30	0,30
2012	0,30	0,30
2013	0,28	0,29
2014	0,28	0,28
2015	0,28	0,28

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Über das gesamte Bundesgebiet betrachtet lässt sich ein Rückgang der standardisierten administrativen Prävalenz des Typ-1-Diabetes von 0,33% der Versicherten im Jahr 2009 auf 0,28% im Jahr 2015 feststellen (siehe Tabelle 3-1). Dabei fällt regional ein Nord-West- versus Süd-Ost-Gefälle mit höheren Prävalenzen in den nord-westlichen KV-Bereichen und niedrigeren in den neuen Bundesländern und Bayern auf. Die höchsten Werte zeigen sich mit 0,40% in Schleswig-Holstein, während in Brandenburg als Bundesland mit der niedrigsten Prävalenz im Durchschnitt der Jahre 2013-2015 nur 0,22% der GKV-Versicherten als Typ-1-Diabetiker diagnostiziert waren (siehe Tabelle 3-2 Abbildung 3 und Abbildung 4.). So sank die standardisierte Prävalenz in den neuen Bundesländern von 0,26% im Jahr 2009 auf 0,24% im Jahr 2015. Im gleichen Zeitraum gingen die entsprechenden Werte von 0,34% auf 0,29% zurück. Die Gründe, die zum beobachteten Rückgang der Prävalenz führen, bleiben unklar.

Tabelle 3-2: Vergleich der rohen und standardisierten administrativen Prävalenz des Typ-1-Diabetes nach ost- und westdeutschen Bundesländern im Vergleich von 2009 und 2015 (Goffrier et al., 2017)

Jahr	West		Ost (einschl. Berlin)	
	rohe Prävalenz (%)	standardisierte Prävalenz (%)	rohe Prävalenz (%)	standardisierte Prävalenz (%)
2009	0,29	0,34	0,26	0,26
2015	0,29	0,29	0,23	0,24

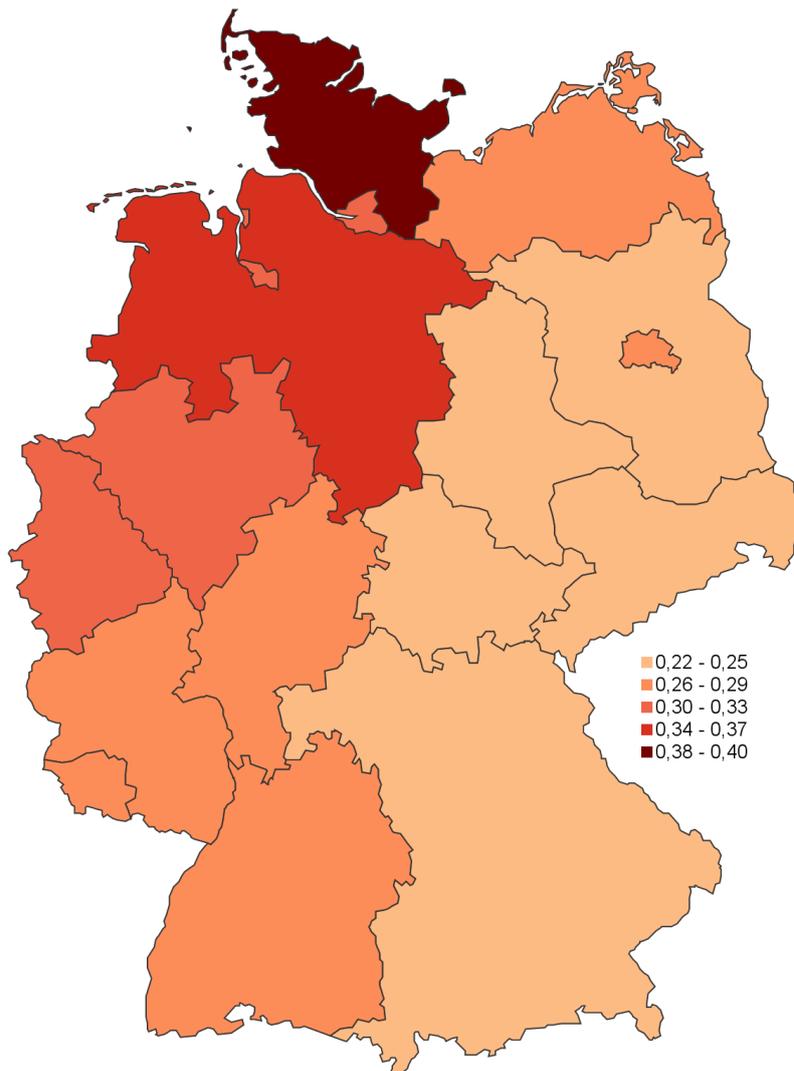


Abbildung 3: Standardisierte Prävalenzen des Typ-1-Diabetes im Jahr 2015 nach KV-Bereichen in Prozent (nach <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=1&uid=79> und (Goffrier et al., 2017))

KV: Kassenärztliche Vereinigung

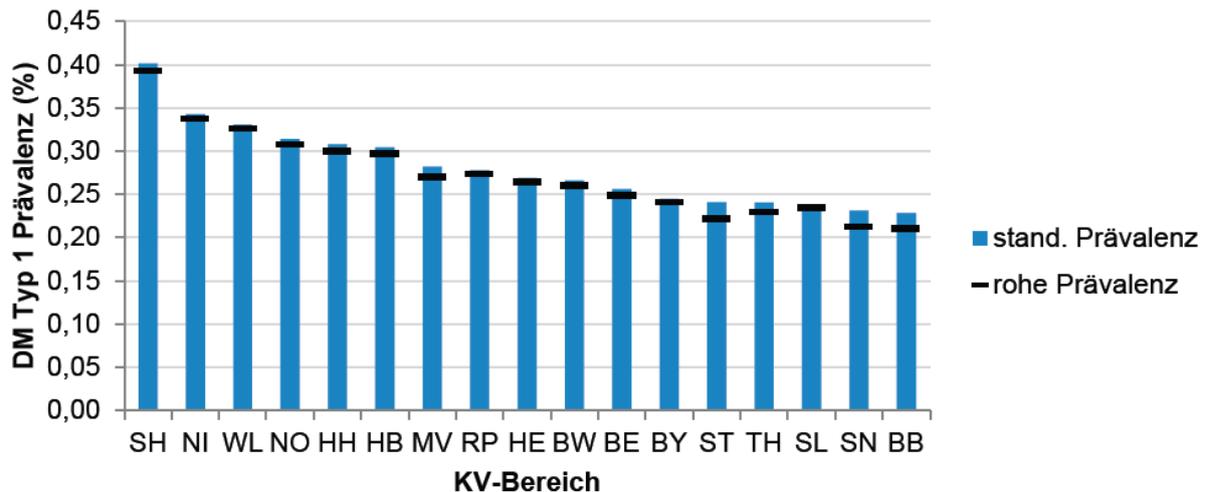


Abbildung 4: Rohe und standardisierte administrative Prävalenz des Typ-1-Diabetes nach KV-Bereich, Durchschnitt der Jahre 2013-2015 (Goffrier et al., 2017).

BB: Brandenburg; BE: Berlin; BW: Baden-Württemberg; BY: Bayern; DM: Diabetes mellitus; HB: Bremen; HE: Hessen; HH: Hamburg; KV: Kassenärztliche Vereinigung; MV: Mecklenburg-Vorpommern; NI: Niedersachsen; NO: Nordrhein; RP: Rheinland-Pfalz; SH: Schleswig-Holstein; SL: Saarland; SN: Sachsen; ST: Sachsen-Anhalt; TH: Thüringen; WL: Westphalen-Lippe

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.

Die gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten zeigen einen leichten Rückgang der Diabetes Typ-1-Diagnosen im Zeitraum von 2009-2015 (Goffrier et al., 2017). Nimmt man eine gleichförmige zukünftige Entwicklung an, würde sich die standardisierte Prävalenz in Deutschland weiter verringern und im Jahre 2024 ca. 0,197% betragen (Tabelle 3-3). Demgegenüber stehen Studien, die eine Zunahme der Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen berichten (Eehalt et al., 2012a; Eehalt et al., 2012b; Patterson et al., 2012; Rosenbauer et al., 2012), woraus mittelfristig aufgrund des chronischen und lang andauernden Verlaufs der Erkrankung eine steigende Prävalenz auch bei Erwachsenen zu erwarten wäre. Da weder die Gründe für die berichtete rückläufige Prävalenz bei Erwachsenen noch der steigenden Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen genau verstanden sind, ist die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennziffern des Typ-1-Diabetes gegenwärtig schwer voraussehbar.

Tabelle 3-3: Berichtete (Goffrier et al., 2017) und ab dem Jahr 2016 daraus extrapolierte administrative Prävalenzen des Typ-1-Diabetes in Deutschland

Jahr	rohe Prävalenz	standardisierte Prävalenz
2009	0,32	0,33
2010	0,31	0,32
2011	0,30	0,3
2012	0,30	0,3
2013	0,28	0,29
2014	0,28	0,28
2015	0,28	0,28
2016	0,267	0,266
2017	0,260	0,257
2018	0,253	0,249
2019	0,246	0,240
2020	0,239	0,231
2021	0,231	0,223
2022	0,224	0,214
2023	0,217	0,206
2024	0,210	0,197

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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)
Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes und einem mit BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$	22.860	20.009
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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 Berechnung der Zielpopulation erfolgte in folgenden Schritten (siehe Tabelle 3-5: Berechnungsschritte der Zielpopulation):

- (1) Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland
- (2) Anzahl der Patienten mit Typ-1-Diabetes
- (3) Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

(4) Anzahl der Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ((2) minus (3))

(5) davon Patienten mit höchstens geringer Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] >60 mL/min/1,73m²) und einem BMI ≥ 27 kg/m²

(6) Zielpopulation: Erwachsene Typ-1-Diabetiker in der GKV mit unzureichender glykämischer Kontrolle und einem BMI ≥ 27 kg/m²

(7) Erwachsene Typ-1-Diabetiker mit unzureichender glykämischer Kontrolle in Deutschland (GKV-Versicherte und privat Versicherte)

Tabelle 3-5: Berechnungsschritte der Zielpopulation

Berechnungsschritt	Population	N	Faktor	Quelle
(1)	GKV-Versicherte	72.229.000		(Bundesministerium für Gesundheit, 2018)
(2)	Personen mit Typ-1-Diabetes	173.350	0,24% aus (1)	Typ-1-Diabetes-Prävalenz extrapoliert auf 2019 aus (Goffrier et al., 2017)
(3)	Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes	24.465	0,2075% aus 11.790.161	(Rosenbauer et al., 2012; Statistisches Bundesamt (destatis), 2018)
(4)	Erwachsene mit Typ-1-Diabetes	148.885	(2) – (3)	
(5)	davon Patienten mit höchstens geringer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR >60 mL/min/1,73m ²) und einem BMI ≥27 kg/m ²	39.157	26,3% aus (4)	Auswertung der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation Universität Ulm (Holl & Lanzinger, 2019)
(6)	Zielpopulation: Erwachsene Typ-1-Diabetiker in der GKV mit unzureichender glykämischer Kontrolle und einem BMI ≥27 kg/m ²	20.009	51,1% aus (5)	Qualitätssicherung DMP Typ-1-Diabetes: „Patienten, die ihr individuell vereinbartes HbA _{1c} -Ziel nicht erreicht haben“ (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017)
(7)	Erwachsene Typ-1-Diabetiker mit unzureichender glykämischer Kontrolle in Deutschland	22.860	(6) x 1,14	GKV-Versicherungsquote (Bundesministerium für Gesundheit, 2018; Statistisches Bundesamt (destatis), 2018)

BMI: Body Mass Index; DMP: Disease-Management-Programm; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA_{1c}: Glykierte Form des Hämoglobin A

Ausgehend von 72.229.000 in der GKV Versicherten im Juni 2017, wurde eine Gesamtzahl von 173.350 Personen mit Typ-1-Diabetes errechnet. Dazu wurden die von Goffrier et al. (2017) für die Jahre 2009-2015 berichteten standardisierten Prävalenzen linear ins Jahr 2019 extrapoliert.

Da für Kinder und Jugendliche eine geringere Prävalenz als für Erwachsene angenommen wird, wurde auf Basis einer Veröffentlichung, die die Prävalenz in dieser Altersklasse beschreibt (Rosenbauer et al., 2012), die Größe der Diabetikerpopulation unter 18 Jahren errechnet. Dazu wurde die GKV-Versichertenpopulation entsprechend der Altersverteilung

der Gesamtpopulation in Deutschland aufgeteilt (Statistisches Bundesamt (destatis), 2018) und auf die Kinder- und Jugendpopulation die entsprechende berichtete Prävalenz von 0,2075% angewendet. Daraus ergeben sich 24.465 Typ-1-Diabetiker im Alter von unter 18 Jahren.

Zieht man diese Anzahl von der Gesamtzahl der Typ-1-Diabetiker ab, erhält man eine Population von 148.885 erwachsenen, in der GKV versicherten Typ-1-Diabetikern in Deutschland.

Da Dapagliflozin nur bei Patienten mit höchstens geringfügiger Einschränkung der Nierenfunktion und einem BMI von mindestens 27 kg/m² angewandt werden darf, wurde die Population entsprechend vorliegenden Daten der Diabetes-Patientenverlaufsdokumentation an der Universität Ulm (Holl & Lanzinger, 2019) weiter eingegrenzt. Von 64.037 Patienten, für die Daten sowohl zur eGFR als auch zum BMI vorlagen, zeigten 26,3% sowohl mindestens mittleres Übergewicht BMI ≥ 27 kg/m² und gleichzeitig eine höchstens geringe Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR >60 mL/min/1,73m²). Daraus ergibt eine hochgerechnete Population von 39.157 Personen.

Aus den Untersuchungen der DMP zur Qualitätszielerreichung ist ersichtlich, dass über die Hälfte (51,1%) dieser Patienten ihr individuell vereinbartes HbA1c-Ziel über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nicht erreicht haben (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Dies entspricht der zugelassenen Indikation von Dapagliflozin für Patienten deren Blutzucker-Spiegel trotz optimierter Insulintherapie nur unzureichend kontrolliert ist (AstraZeneca GmbH, 2019) und führt zu einer errechneten Zielpopulation von 20.009 erwachsenen Typ-1-Diabetikern in der GKV mit unzureichender glykämischer Kontrolle.

In einem letzten Schritt wurde über die GKV-Versicherungsquote von 87,5% (Bundesministerium für Gesundheit, 2018; Statistisches Bundesamt (destatis), 2018) die Anzahl der erwachsenen Typ-1-Diabetiker mit unzureichender glykämischer Kontrolle für die gesamte Bundesbevölkerung (GKV+PKV) berechnet.

Die Grundlagen dieser Berechnung werden durch die hohe Qualität der Datenerhebung und die Gesamterfassung der untersuchten Population generell als verlässlich eingeschätzt. Unsicherheiten ergeben sich aus den folgenden Faktoren:

Die Entwicklung der standardisierten Prävalenz ist im Zeitraum von 2009-2015 stetig leicht gesunken. Der Grund für die Abnahme der Typ-1-Diabetes-Prävalenz ist unklar. Die Annahme einer weiteren Abnahme in ähnlichem Umfang ist daher mit Unsicherheit behaftet. Gleichzeitig zeigt die Validierung der Diagnosedaten, die der Berechnung zugrunde gelegt wurden, im Vergleich zu Abrechnungsdaten von Insulinverschreibungen (Goffrier et al., 2017) eine mögliche Überschätzung der Zielpopulation. Da die beschriebenen Unsicherheiten aufgrund fehlender Daten in ihrem Umfang nicht quantitativ beschrieben werden können, wurde auf eine Darstellung ihrer Auswirkungen als Spanne der Zielpopulation verzichtet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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
Dapagliflozin als Adjunktbehandlung zu Insulin bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem mit BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$	gesamte Zielpopulation	Beleg für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	20.009
BMI: Body Mass Index; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin ergeben sich aus den Analysen im Modul 4 und sind dort im Abschnitt 4.4.2 und in der Tabelle 4-88 zusammengefasst.

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 lediglich geringfügige Nachteile bei den Genitalinfektionen und bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts entgegen. In der Zusammenschau aller Endpunkte ergibt sich daher ein **Beleg für einen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Dapagliflozin ist als erstes zugelassenes OAD in der Behandlung des Typ-1-Diabetes eine wertvolle neue Therapieoption für Patienten mit einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, deren Blutzucker bisher nicht zufriedenstellend eingestellt werden konnte. Durch die verbesserte Blutzuckerkontrolle und die Verringerung der glykämischen Variabilität kann der Blutzuckerspiegel gegenüber einer reinen Insulinbehandlung weiter gesenkt werden, ohne die

Gefahr von Hypoglykämien zu erhöhen. Die Literatur zeigt einen Zusammenhang des HbA1c mit der Mortalität und mit mikrovaskulären Folgekomplikationen sowie der glykämischen Variabilität mit mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, was die hohe Patientenrelevanz dieser Endpunkte unterstreicht. Auch der G-BA betont die Patientenrelevanz einer HbA1c-Senkung bei Typ-1-Diabetes. Dapagliflozin wirkt der therapiebedingten Gewichtserhöhung durch Insulin entgegen.

Der Zusatznutzen bezieht sich auf die gesamte in Abschnitt 3.2.4 berechnete Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die aktuelle und zur Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus gültige S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht (Recherchezeitraum: März 2018). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht (Recherchezeitraum: März 2019). Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des Typ-1-Diabetes und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf öffentlich zugänglichen epidemiologischen Webseiten gesucht (rki.de, versorgungsatlas.de). Eine orientierende Recherche wurde auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter Verwendung der Begriffe „type 1 diabetes“, „juvenile diabetes“, „autoimmune diabetes“ und „prevalence“ und „Germany“ bzw. „type 1 diabetes“, „juvenile diabetes“, „autoimmune diabetes“ und „incidence“ und „Germany“ im März 2019 durchgeführt.

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. American Diabetes Association 2017. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, 40(Suppl 1), S4-S5. Epub 2016/12/17.
2. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Dapagliflozin (Forxiga), Stand: März 2019.
3. Bingley, P. J., Bonifacio, E. & Mueller, P. W. 2003. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes*, 52(5), 1128-36. Epub 2003/04/30.
4. Bottazzo, G. F., Florin-Christensen, A. & Doniach, D. 1974. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*, 2(7892), 1279-83. Epub 1974/11/30.
5. Bundesministerium für Gesundheit. 2018. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Januar 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf [Zugriff am: 27.03.2018]
6. Cordell, H. J. & Todd, J. A. 1995. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet*, 11(12), 499-504. Epub 1995/12/01.
7. Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2018. Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf [Zugriff am: 28.06.2018]
8. Diabetes Control Complications Trial Research Group, Nathan, D. M., Genuth, S., Lachin, J., Cleary, P., Crofford, O., et al. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes

on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329(14), 977-86. Epub 1993/09/30.

9. Diabetes Control Complications Trial Study Research Group 2016. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*, 39(8), 1378-83. Epub 2016/07/15.

10. Eehalt, S., Dietz, K., Willasch, A. M., Neu, A. & Baden-Wuerttemberg, D. I.-G. 2012a. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes*, 13(1), 15-20. Epub 2011/08/05.

11. Eehalt, S., Neu, A., Michaelis, D., Heinke, P., Willasch, A. M., Dietz, K., et al. 2012b. Incidence of type 1 diabetes in childhood before and after the reunification of Germany--an analysis of epidemiological data, 1960-2006. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 120(8), 441-4. Epub 2012/05/12.

12. El-Menyar, A., Mekkodathil, A. & Al-Thani, H. 2016. Traumatic injuries in patients with diabetes mellitus. *J Emerg Trauma Shock*, 9(2), 64-72. Epub 2016/05/11.

13. European Medicines Agency. 2012. Assessment report Forxiga/dapagliflozin. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf [Zugriff am: 08.05.2018]

14. European Medicines Agency. 2018. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (Draft). Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500243464.pdf [Zugriff am: 13.07.2018]

15. Food and Drug Administration. 2008. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071624.pdf> [Zugriff am: 09.10.2018]

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. 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 – Insulin degludec. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf [Zugriff am: 3.8.2018]

17. Goffrier, B., Schulz, M. & Bätzing-Feigenbaum, J. 2017. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *versorgungsatlas.de* [Online]. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final_Pr%C3%A4v_Neu.pdf [Zugriff am: 13.07.2018]

18. Gross, S., Kretschmann, J., Macare, C. & Hagen, B. 2016. Qualitätssicherungsbericht 2015 - Disease Management Programme in Nordrhein - Langfassung Version 4. Verfügbar

unter: https://www.zi-dmp.de/Files/QSB15_Gesamtdokument_V4.pdf [Zugriff am: 08.05.2018]

19. Hien, P., Böhm, B., Claudi-Böhm, S., Krämer, C. & Kohlhas, K. 2013. *Diabetes-Handbuch, Kapitel 3 Labordiagnostik*, Heidelberg, Springer.

20. Holl, R. W. & Lanzinger, S. 2019. Auswertung DPV- / DIVE-Datenbestand - Erwachsene mit Typ-1-DM und mittlerem Übergewicht.

21. Insel, R. A., Dunne, J. L., Atkinson, M. A., Chiang, J. L., Dabelea, D., Gottlieb, P. A., et al. 2015. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 38(10), 1964-74. Epub 2015/09/26.

22. IQWiG. 2007. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-02-kurzwirksame-insulinanaloga-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-1.1195.html> [Zugriff am: 08.02.2018]

23. IQWiG. 2010. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-01-langwirksame-insulinanaloga-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-1.1197.html> [Zugriff am: 08.02.2018]

24. IQWiG. 2015. Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf [Zugriff am: 21.11.2017]

25. Jefferies, C., Cutfield, S. W., Derraik, J. G., Bhagvandas, J., Albert, B. B., Hofman, P. L., et al. 2015. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep*, 5, 10358. Epub 2015/05/20.

26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2017. Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 1 - Qualitätszielerreichung 2016. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/DMP_Diabetes1_Ergebnisse_QS.pdf [Zugriff am: 13.09.2018]

27. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S., Goode, K. & Atkin, S. L. 2007. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 50(12), 2553-61. Epub 2007/09/21.

28. Lachin, J. M., Genuth, S., Nathan, D. M., Zinman, B., Rutledge, B. N. & Group, D. E. R. 2008. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*, 57(4), 995-1001. Epub 2008/01/29.

29. Lind, M., Svensson, A. M., Kosiborod, M., Gudbjornsdottir, S., Pivodic, A., Wedel, H., et al. 2014. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 371(21), 1972-82. Epub 2014/11/20.
30. Livingstone, S. J., Levin, D., Looker, H. C., Lindsay, R. S., Wild, S. H., Joss, N., et al. 2015. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*, 313(1), 37-44. Epub 2015/01/07.
31. Matuleviciene-Anangen, V., Rosengren, A., Svensson, A. M., Pivodic, A., Gudbjornsdottir, S., Wedel, H., et al. 2017. Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes. *Heart*, 103(21), 1687-95. Epub 2017/07/16.
32. Nathan, D. M. & DCCT EDIC Research Group 2014. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*, 37(1), 9-16. Epub 2013/12/21.
33. Palmer, J. P., Asplin, C. M., Clemons, P., Lyen, K., Tatpati, O., Raghu, P. K., et al. 1983. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*, 222(4630), 1337-9. Epub 1983/12/23.
34. Patterson, C., Gyürüs, E., Rosenbauer, J., Cinek, O., Neu, A., Schober, E., et al. 2012. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*, 55(21), 2142-7.
35. Pemp, B., Polska, E., Garhofer, G., Bayerle-Eder, M., Kautzky-Willer, A. & Schmetterer, L. 2010. Retinal blood flow in type 1 diabetic patients with no or mild diabetic retinopathy during euglycemic clamp. *Diabetes Care*, 33(9), 2038-42. Epub 2010/06/30.
36. Quianzon, C. C. & Cheikh, I. 2012. History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2(2). Epub 2012/01/01.
37. Redelmeier, D. A., Kenshole, A. B. & Ray, J. G. 2009. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med*, 6(12), e1000192. Epub 2009/12/10.
38. Rosenbauer, J., Bächle, C., Stahl, A., Castillo, K., Meissner, T., Holl, R. W., et al. 2012. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in Germany. *Diabetologia*, 55(Suppl. 1), S369.
39. Schlosser, M., Mueller, P. W., Torn, C., Bonifacio, E., Bingley, P. J. & Participating, L. 2010. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*, 53(12), 2611-20. Epub 2010/09/28.
40. Statistisches Bundesamt (destatis). 2018. Datenbankabfrage Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung Deutschland (Stichtag 31.12.2016). [Zugriff am: 12.02.2018]
41. Torn, C., Mueller, P. W., Schlosser, M., Bonifacio, E., Bingley, P. J. & Participating, L. 2008. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia*, 51(5), 846-52. Epub 2008/04/01.

42. van der Linde, K., Lux, G., Walendzik, A., Matusiewicz, D., Noweski, M. & Wasem, J. 2014. Geschlechtsspezifische Prävalenzen des Diabetes mellitus in Deutschland. *Gesundheitswesen*, 76(A225).
43. Wiest-Ladenburger, U., Hartmann, R., Hartmann, U., Berling, K., Bohm, B. O. & Richter, W. 1997. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes*, 46(4), 565-71. Epub 1997/04/01.
44. Yaffe, K., Falvey, C. M., Hamilton, N., Harris, T. B., Simonsick, E. M., Strotmeyer, E. S., et al. 2013. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*, 173(14), 1300-6. Epub 2013/06/12.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zu untersuchende Therapie:				
Dapagliflozin+Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365	täglich
Dapagliflozin+Humaninsulin (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365	täglich
zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365	täglich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Typ-1-Diabetes ist eine chronische Erkrankung. Es wird von einer lebenslangen Therapiebedürftigkeit ausgegangen (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Entsprechend wird von einer kontinuierlichen Behandlung mit täglichen Anwendungen ausgegangen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018b; AstraZeneca GmbH, 2019).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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)
zu untersuchende Therapie:			
Dapagliflozin+Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
Dapagliflozin+Humaninsulin (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
zu untersuchende Therapie:				
Dapagliflozin+ Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	365	Dapagliflozin: 5 mg Humaninsulin: 38,5-77 IE	Dapagliflozin: 1.825 mg Humaninsulin: 14.052,5-28.105 IE DDD: 40 IE
Dapagliflozin+Humaninsulin (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	gesamte Zielpopulation	365	Dapagliflozin: 5 mg Humaninsulin: 34,73- 69,45 IE	Dapagliflozin: 1.825 mg Humaninsulin: 12.676,8-25.350,7 IE DDD: 40 IE
zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	365	38,5-77 IE	14.052,5-28.105 IE DDD: 40 IE
DDD: Defined Daily Dose; IE: Internationale Einheit				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlene Dosierung für Dapagliflozin beträgt eine Tablette zu 5 mg einmal täglich (AstraZeneca GmbH, 2019).

Die Behandlung mit Humaninsulin soll nach den geltenden Leitlinien als „intensivierte Insulintherapie“ aus mehreren Komponenten gestaltet werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dazu kommen langwirksame Insuline (sogenannte Basalinsuline) und kurzwirksame Insuline (sogenannte Bolusinsuline) oder Mischungen aus diesen Komponenten (Mischinsuline) zur Anwendung (siehe Abschnitt 3.2.2). Bei der Dosisbestimmung wird von einem Gesamtinsulinbedarf ausgegangen, der aus den einzelnen Komponenten der Therapie gedeckt wird. Da für jede der möglichen Komponenten bei gleicher Wirkstärke der gleiche Festbetrag gilt, sind Unterschiede in der individuellen

Zusammensetzung der Therapie für die Berechnung der Therapiekosten unerheblich und werden hier nicht weiter untersucht.

Als Gesamtinsulinbedarf wird in der Regel von 0,5 bis 1 Internationalen Einheit pro kg Körpergewicht und Tag (IE) ausgegangen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018b). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg (Statistisches Bundesamt (destatis), 2017) entspricht dies einer durchschnittlichen Tagesdosis von 38,5 bis 77 IE. Als tägliche Erhaltungsdosis (Defined Daily Dose, DDD) wird im amtlichen Verzeichnis 40 IE angegeben (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2019).

Bei der Kombinationstherapie von Dapagliflozin mit Insulin wird eine Anpassung (Reduktion) der Insulindosis aufgrund der blutzuckersenkenden Wirkung von Dapagliflozin gefordert (AstraZeneca GmbH, 2019). In den klinischen Studien zu Dapagliflozin bei Typ-1-Diabetes wurde nach 24 Wochen ein gegenüber Placebo verminderter täglicher Gesamtinsulinverbrauch von 8,80 bis 10,78% festgestellt (AstraZeneca GmbH, 2019). Für eine realistische Einschätzung des tatsächlichen Insulinbedarfs und der daraus entstehenden Kosten wird daher ein um 9,79% (arithmetisches Mittel) verminderter Insulinverbrauch zugrunde gelegt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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
Dapagliflozin	Forxiga® 5 mg Packung mit 28 Tabletten (N2, PZN10330224) 37,39 €	34,16 €
Humaninsulin	z. B.: Insuman Basal 100 IE/mL Patrone Packung 3x10 mL (N2, PZN08922851) 89,64 € (FB) Insuman Rapid 100 IE/ml Patrone Packung 3x10 mL (N2, PZN08923000) 89, 64 € (FB) Insuman Comb 50/50 100 IE/mL Patrone Packung 3x10 mL (N2, PZN08923106) 89, 64 € (FB)	81,65 €
FB: Festbetrag; IE: Internationale Einheit; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise (AVP) und Abgabepreise des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) und die daraus berechneten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Für nicht festbetragsgebundene Präparate wurde ein Herstellerrabatt von 7%, für Generika von 10% berücksichtigt. Als Apothekenabschlag wurde 1,77 € pro Packung für alle Arzneimittel eingesetzt.

Es wurden die kostengünstigsten Packungen in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

Dapagliflozin:

Der AVP beträgt 37,39 € pro Packung mit 28 Filmtabletten à 5 mg. Der ApU für diese Packung ist 20,88 €. Als Herstellerrabatt des pharmazeutischen Unternehmers werden 7% des ApU, also 1,46 € angesetzt; der Apothekenrabatt beträgt 1,77 €. Daraus ergeben sich GKV-Kosten pro Packung in Höhe von 34,16 €.

Insulin:

Als Festbetrag einer Packung mit 3.000 IE (3x10 mL, 100 IE/mL) sind 89,64 € festgelegt. Nach Abzug von 10% Generikarabatt vom ApU (6,22 €) und Apothekenrabatt (1,77 €) bleiben GKV-Kosten pro Packung von 81,65 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den 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 3-11 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 3-11: 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
zu untersuchende Therapie:				
Dapagliflozin+ Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	Nierenfunktionsprüfung Kreatinin im Serum	vor Behandlungsbeginn und einmal im Quartal	4
Dapagliflozin+Humaninsulin (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	gesamte Zielpopulation	Nierenfunktionsprüfung Kreatinin im Serum	vor Behandlungsbeginn und einmal im Quartal	4
zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	keine	0	0
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus. Ein Beginn der Behandlung mit Forxiga® bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance [CrCl] <60 mL/min oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate <60 mL/min/1,73 m²). Bei Patienten mit schwerer, dauerhafter Nierenfunktionsstörung (CrCl <45 mL/min oder einer eGFR <45 mL/min/1,73 m²) soll die Behandlung abgebrochen werden (AstraZeneca GmbH, 2019). Die Untersuchung des Serumkreatininwertes vor Beginn der Behandlung und einmal pro Jahr wird angesetzt.

In Verbindung mit der intensivierten Insulintherapie entstehen Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen für die Applikation (Kolbenspritzen und Einmalkanülen bzw. Injektionspen) sowie für die engmaschige Überwachung des Blutglukosewertes durch den Patienten (Lanzetten, Teststreifen, Messgerät). Da diese Kosten bei der zu untersuchenden Therapie in gleichem Maße wie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, werden sie im Kostenvergleich im Rahmen dieses Dossiers nicht weiter berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nierenfunktionsprüfung: Kreatinin im Serum EBM 32066	0,25
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Einzelkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ergeben sich aus den im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) hinterlegten Werten (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2019).

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-13: 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
zu untersuchende Therapie:				
Dapagliflozin+ Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	Nierenfunktionsprüfung Kreatinin im Serum	0,25	5.002,25
Dapagliflozin+Humaninsulin (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	gesamte Zielpopulation	Nierenfunktionsprüfung Kreatinin im Serum	0,25	5.002,25
zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	keine	0	0
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: 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
zu untersuchende Therapie:			
Dapagliflozin+Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	828,01 – 1210,47	16.567.652 – 24.220.294
Dapagliflozin+Humaninsulin (unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs)	gesamte Zielpopulation	790,57 – 1.135,51	15.818.515 – 22.720.420
zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	382,46 – 764,92	7.652.642 – 15.305.284
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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.

Die Behandlung des Typ-1-Diabetes erfolgt weit überwiegend ambulant und unter Betreuung eines mit der Therapie von Stoffwechselerkrankungen vertrauten Arztes. Unter bestimmten Bedingungen kann eine stationäre Einweisung indiziert sein (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2011). Dies ist insbesondere der Fall:

1. bei einem Notfall (z. B. klinischer Verdacht auf mittlere oder schwere Ketoazidose - insbesondere auch bei Erstmanifestation) in jedes Krankenhaus,
2. zur Abklärung nach wiederholten schweren Hypoglykämien oder Ketoazidosen in ein diabetologisch qualifiziertes Krankenhaus,

3. bei Verdacht auf infizierten diabetischen Fuß neuropathischer oder angiopathischer Genese sowie bei akuter neuroosteopathischer Fußkomplikation in ein für die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms qualifiziertes Krankenhaus,
4. bei Nichterreicherung des individuellen HbA_{1c}-Zielwertes (in der Regel <7,5%) nach in der Regel sechs Monaten (spätestens neun Monaten) Behandlungsdauer in einer ambulanten diabetologisch qualifizierten Einrichtung; vor einer Einweisung in diabetologisch qualifizierte stationäre Einrichtungen ist zu prüfen, ob die Patientin oder der Patient von einer stationären Behandlung profitieren kann,
5. gegebenenfalls zur Einleitung einer intensivierten Insulintherapie zur Verbesserung der Blutglukoseeinstellung (siehe auch Punkt 2. und 4.) in eine diabetologisch qualifizierte stationäre Einrichtung, die zur Durchführung von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen qualifiziert ist,
6. bei Stoffwechseldekompensation mit Manifestation eines autoimmunpolyglandulären Syndroms Typ 2 (APS2), z. B. bei manifester Morbus Basedow Hyperthyreose, ausgeprägter Hypothyreose bei Hashimoto Thyreoiditis, einer atrophen Gastritis, Sprue oder einer Nebenniereninsuffizienz Morbus Addison.

Die Behandlung mit Dapagliflozin erfolgt als kontinuierliche, in der Regel ambulante Therapie durch Einnahme einer Tablette täglich durch den Patienten.

In den klinischen Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes haben 5,9% der Patienten die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen (4,5% in der Placebo-Gruppe) (siehe Modul 4 Tabelle 4-54).

Als Kontraindikationen sind für Forxiga® nur Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile beschrieben.

Da die orale Kombinationstherapie mit Insulin bei Typ-1-Diabetes ein neuartiges Therapiekonzept darstellt, ist mit einer nur allmählichen Marktdurchdringung zu rechnen. Möglicherweise werden weitere Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren in den kommenden Jahren zugelassen werden. In diesem Falle wird nur ein Teil der Zielpopulation mit Dapagliflozin behandelt werden.

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.

Aufgrund der beschriebenen Faktoren und erwarteten Versorgungsanteilen ist mit deutlich niedrigeren als den in Tabelle 3-14 beschriebenen Jahrestherapiekosten zu rechnen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapie mit Dapagliflozin und dem Vergleichswirkstoff beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Angaben zum Durchschnittsgewicht wurden den öffentlich zugänglichen Datenbanken des Statistischen Bundesamtes entnommen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 12. Januar 2019 der Lauer-Taxe entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Dapagliflozin (Forxiga), Stand: März 2019.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2011. Therapie des Typ-1-Diabetes. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_2012-abgelaufen.pdf [Zugriff am: 27.03.2018]
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2018. Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-diabetes->

[gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf](https://www.gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf) [Zugriff am: 28.06.2018]

4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Online-Datenbank. *Webpräsenz Kassenärztliche Bundesvereinigung* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 12.02.2019]
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2018a. Fachinformation Insuman Basal, Stand April 2018.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2018b. Fachinformation Insuman Rapid, Stand April 2018.
7. Statistisches Bundesamt (destatis). 2017. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf> [Zugriff am: 12.02.2019]
8. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. Verfügbar unter: [https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf](https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf) [Zugriff am: 27.02.2019]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Die Fachinformation von Forxiga® 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca GmbH, 2019) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung im Rahmen der Indikation Typ-1-Diabetes mellitus (diese umfassen, wo zutreffend, auch die zugelassene Indikation Typ-2-Diabetes mellitus). Die Fachinformation führt im Detail aus:

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

Dosierung

Typ-2-Diabetes mellitus

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

Typ-1-Diabetes mellitus

Die Behandlung mit Forxiga® muss von einem Spezialisten für Typ-1-Diabetes initiiert und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis ist 5 mg einmal täglich.

Dapagliflozin darf nur in Ergänzung zu Insulin angewendet werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin:

- Risikofaktoren für eine diabetische Ketoazidose (DKA) sollten bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Es sollte sichergestellt sein, dass die Ketonkörper-Spiegel normal sind. Wenn die Ketonkörper-Werte erhöht sind (beta-Hydroxybutyrat [BHB]-Blutwerte größer 0,6 mmol/L oder Urin-Ketonkörper eins Plus [+]), sollte die Behandlung mit Dapagliflozin so lange nicht begonnen werden, bis die Ketonkörper-Spiegel wieder normal sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Es sollte sichergestellt sein, dass der Patient die Fähigkeit besitzt, Ketonkörper-Spiegel zu überwachen.
- Es wird empfohlen, dass Patienten vor Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen 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, wie Risikofaktoren, Anzeichen und Symptome einer DKA zu erkennen sind, wie und wann Ketonkörper-Spiegel zu überwachen sind und welche Maßnahmen bei erhöhten Ketonkörper-Werten zu ergreifen sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Vor Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin wird die Korrektur eines Volumenmangels bei Patienten in entsprechendem Zustand empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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. Nachfolgende Bolus-Dosen sollten den Blutzucker-Werten entsprechend individuell angepasst werden. Eine Reduktion des Basalinsulins wird zu Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin nicht empfohlen. Anschließend sollte das Basalinsulin den Blutzucker-Werten entsprechend individuell angepasst werden. Sofern erforderlich, sollte eine Reduktion der Insulindosis mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden.

Ketonkörper-Überwachung während der Behandlung:

Während der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung mit Dapagliflozin sollten die Ketonkörper regelmäßig überwacht werden. Danach sollte die Häufigkeit der Überprüfung der Ketonkörper-Spiegel entsprechend dem Lebensstil des Patienten und/oder den Risikofaktoren individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Patienten sollten über die Maßnahmen, die bei erhöhten Ketonkörper-Spiegeln zu ergreifen sind, informiert werden. Die empfohlenen Maßnahmen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Messung der Ketonkörper-Spiegel im Blut ist der Messung im Urin vorzuziehen.

Tabelle 1 der Fachinformation

Klinisches Stadium	Blut-Ketonkörper (beta-Hydroxybutyrat)	Urin-Ketonkörper	Maßnahmen
Ketonämie	0,6 – 1,5 mmol/l	Spuren oder gering +	Der Patient muss möglicherweise zusätzliches Insulin injizieren und Wasser trinken. Der Patient sollte seinen Blutzucker messen und erwägen, zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, wenn der Glucosespiegel normal oder niedrig ist. Der Ketonkörper-Spiegel sollte nach zwei Stunden erneut gemessen werden. Der Patient sollte sofort ärztlichen Rat einholen und die Einnahme von Dapagliflozin beenden, wenn die Spiegel bestehen bleiben und Symptome auftreten.
Bevorstehende DKA	> 1,5 – 3,0 mmol/l	Mittel ++	Der Patient sollte sofort ärztlichen Rat einholen und Dapagliflozin absetzen. Der Patient muss möglicherweise zusätzliches Insulin injizieren und Wasser trinken. Der Patient sollte seinen Blutzucker messen und erwägen, zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, wenn der Glucosespiegel normal oder niedrig ist. Der Ketonkörper-Spiegel sollte nach zwei Stunden erneut gemessen werden.
Wahrscheinliche DKA	> 3,0 mmol/l	Hoch bis sehr hoch +++ / ++++	Der Patient sollte sich unverzüglich in eine Notaufnahme begeben und Dapagliflozin absetzen. Der Patient muss möglicherweise zusätzliches Insulin anwenden und Wasser trinken. Der Patient sollte seinen Blutzucker messen und erwägen, zusätzliche Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, wenn der Glucosespiegel normal oder niedrig ist.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Nierenfunktionsstörung

Die glykämische Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig. Die Wirksamkeit ist bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitt 4.2). Bei Personen mit moderater Niereninsuffizienz (GFR <60 mL/min) hatte ein höherer Anteil

an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

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

Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

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

Leberfunktionsstörung

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

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

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

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

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

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

Diabetische Ketoazidose

Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren sollten bei Patienten mit einem erhöhten DKA-Risiko mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-1-Diabetes, Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird, und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzucker-Spiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

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

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Dapagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Typ-2-Diabetes mellitus

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Dapagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzucker-Spiegel unter 14 mmol/L (250 mg/dL).

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

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA

entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Typ-1-Diabetes mellitus

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin hatten Patienten eine höhere Anzahl an DKA-Ereignissen verglichen mit der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin

Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten bezüglich ihres DKA-Risikos bewertet werden.

Eine Behandlung mit Dapagliflozin sollte nicht begonnen werden, wenn Patienten ein höheres DKA-Risiko haben, wie:

- Patienten mit niedrigem Insulinbedarf
- Patienten, deren Insulindosis nicht optimal ist, oder die kürzlich Schwierigkeiten bezüglich ihrer Therapieadhärenz oder wiederholten Fehlern bei der Insulindosierung hatten und bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie eine angemessene Insulindosierung einhalten
- Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf aufgrund einer akuten Erkrankung oder einer Operation
- Patienten, die darauf bestehen, kalorische Einschränkungen, Kohlenhydrat-Einschränkungen oder eine ketogene Diät beizubehalten, oder die dauerhaft Insulin unterdosieren (z. B. um in einem lipolytischen Zustand zu bleiben)
- Patienten mit kürzlichen oder wiederholten DKA in der Vorgeschichte
- Patienten mit erhöhten Ketonkörper-Werten (BHB-Wert ist größer als 0,6 mmol/L oder Urin-Ketonkörper eins Plus [+]). Wenn die Ketonkörper erhöht sind (BHB-Blutwerte 0,6 mmol/L oder größer), sollte die Behandlung mit Dapagliflozin so lange nicht begonnen werden, bis die Ketonkörper-Spiegel wieder normal sind (siehe Abschnitt 4.2)
- Patienten, die nicht in der Lage oder nicht willens sind, Ketonkörper zu überwachen
- Patienten mit exzessivem Alkoholkonsum oder Patienten, die Drogen nehmen

Patienten, die eine Insulin-Infusionspumpe tragen, haben ein höheres DKA-Risiko. Sie sollten Erfahrung haben mit der Anwendung der Pumpe, den gängigen Strategien zur Fehlerbehebung, wenn Unterbrechungen der Insulinabgabe über die Pumpe auftreten (Probleme mit der Insertionsstelle, verstopfter Schlauch, leeres Reservoir usw.) sowie mit der

Anwendung von zusätzlichen Insulin-Injektionen mittels Pen oder Spritze bei Bedarf im Fall einer Störung der Pumpe.

Patienten sollten erwägen, die Ketonkörper-Spiegel drei bis vier Stunden nach einem Wechsel von Pumpenbestandteilen zu überwachen. Patienten, die eine Pumpe tragen, sollten ihre Ketonkörper-Spiegel auch bei jedem Verdacht auf eine Insulin-Unterbrechung prüfen, unabhängig vom Blutzucker-Spiegel. Insulin sollte innerhalb von zwei Stunden nach einem unerklärt hohen Blutzucker/Ketonkörper-Wert injiziert werden und die Behandlung mit Dapagliflozin sollte unterbrochen werden.

- Patienten sollten über das Risiko einer DKA aufgeklärt werden mit Betonung darauf, dass eine DKA auch bei Blutzucker-Werten unter 14 mmol/L (250 mg/dL) auftreten kann.
- Der Patient sollte darüber informiert werden, wie Risikofaktoren zu erkennen sind, die ihn für eine Ketose (einschließlich einer Hungerketose) und eine DKA prädisponieren können, und wie Anzeichen oder Symptome einer DKA zu erkennen sind.
- Dapagliflozin sollte nur solchen Patienten verordnet werden, die in der Lage sind, Ketonkörper-Spiegel zu überwachen und die darüber aufgeklärt sind, wann dies am besten zu tun ist.
- Dapagliflozin sollte nur Patienten verordnet werden, die Zugang zu Ketonkörper-Tests haben und die sofort einen Arzt aufsuchen können, falls Blut- oder Urin-Ketonkörper erhöht sind.
- Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, welche Maßnahmen bei Verdacht auf eine Ketose/DKA zu ergreifen sind und wann die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden sollte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Eine DKA sollte dem Behandlungsstandard entsprechend behandelt werden. Ergänzende Kohlenhydrate können zusätzlich zu Flüssigkeitszufuhr und zusätzlichem schnellem Insulin erforderlich sein (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit Verdacht auf oder diagnostizierter DKA sollte die Behandlung mit Dapagliflozin sofort abgesetzt werden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Während der Behandlung mit Dapagliflozin:

- Die Insulin-Behandlung sollte kontinuierlich optimiert werden.

- Um einer Hypoglykämie vorzubeugen, sollte, falls erforderlich, eine Reduktion der Insulindosis mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Im Falle einer deutlichen Reduktion des Insulinbedarfs sollte das Absetzen von Dapagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Ketonkörper-Überwachung:

Patienten sollte geraten werden, ihren Ketonkörper-Spiegel zu messen (Urin oder Blut), wenn Anzeichen oder Symptome einer Ketoazidose auftreten. Die Messung der Ketonkörper-Spiegel im Blut ist der Messung im Urin vorzuziehen. Während der ersten ein bis zwei Wochen sollten die Ketonkörper regelmäßig überwacht werden. Danach sollte die Häufigkeit der Überprüfung der Ketonkörper-Spiegel entsprechend dem Lebensstil des Patienten und/oder den Risikofaktoren individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Ketonkörper-Spiegel sollten auch in Situationen geprüft werden, die für eine DKA prädisponieren oder das Risiko für eine DKA erhöhen können.

Patienten müssen über die Maßnahmen, die bei erhöhten Ketonkörper-Spiegeln zu ergreifen sind, informiert werden. Die empfohlenen Maßnahmen sind in Tabelle 1 aufgelistet (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Faszitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

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

Harnwegsinfektionen

In einer gepoolten Analyse bis zu 24 Wochen wurde unter Dapagliflozin 10 mg im Vergleich zu Placebo häufiger über Harnwegsinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Pyelonephritis wurde gelegentlich beobachtet und trat ähnlich häufig auf wie bei der Kontrollgruppe. Die Glukose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges

Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

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

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 an mit Dapagliflozin behandelten Personen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einem Volumenmangel (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Herzinsuffizienz

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

Anwendung bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt werden

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

Erhöhter Hämatokrit

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

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glukose im Harn bei Patienten, die Forxiga[®] einnehmen, positiv aus.

Laktose

Die Tabletten enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und bekanntem Risiko für das Auftreten von häufigen oder schweren Hypoglykämien kann es notwendig sein, die Insulindosis zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Dapagliflozin zu reduzieren, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken. Falls erforderlich, sollte die Reduktion der Insulindosis mit

Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

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

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff-metabolisierender Enzyme) wurde eine 22%ige Abnahme der systemischen Exposition (area under the curve, AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glukose-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 Glukose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

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

Störung des 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Assays

Die Überwachung der glykämischen Kontrolle mit einem 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da 1,5-AG-Messungen bei Patienten, die SGLT-2-Inhibitoren einnehmen, für die Bewertung der glykämischen Kontrolle nicht zuverlässig sind. Es wird empfohlen, andere Methoden zur Überwachung der glykämischen Kontrolle zu verwenden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Typ-2-Diabetes mellitus

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

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

Typ-1-Diabetes mellitus

In zwei placebokontrollierten Studien mit Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus wurden 548 Patienten mit Dapagliflozin 5 mg zusätzlich zu frei anpassbarem Insulin und 532 Patienten mit Placebo zusätzlich zu frei anpassbarem Insulin behandelt.

Die im Zusammenhang mit Dapagliflozin am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes waren Genitalinfektionen, die bei Frauen häufiger auftraten. Diabetische Ketoazidose wurde häufig berichtet. Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 2 der Fachinformation. Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien^a und nach Markteinführung

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig [*]	Gelegentlich ^{**}	Selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{*,b,c} Harnwegsinfektionen ^{*,b,d}	Pilzinfektionen ^{**}		Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän) ⁱ
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b	Diabetische Ketoazidose (bei Typ-1-Diabetes mellitus) ^{b,i,k}	Volumenmangel ^{b,e} Durst ^{**}	Diabetische Ketoazidose (bei Typ-2-Diabetes mellitus) ⁱ	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			Verstopfung ^{**} Mundtrockenheit ^{**}		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Hautausschlag ^j			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>		Rückenschmerzen [*]			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie ^{**} Nierenfunktionsstörung ^{**,b}		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Vulvovaginaler Pruritus ^{**} Pruritus genitalis ^{**}		
<i>Untersuchungen</i>		Erhöhter Hämatokrit ^g Verminderte renale Kreatinin-	Erhöhtes Kreatinin im Blut ^{**,b} Erhöhter Harnstoff im		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig ^a	Gelegentlich ^{**}	Selten	Nicht bekannt
		Clearance ^b Dyslipidämie ^h	Blut ^{**} Gewichts- reduktion ^{**}		

^aDie Tabelle zeigt Daten bis zu 24 Wochen (Kurzzeittherapie), ungeachtet einer glykämischen *Rescue*-Therapie.

^bSiehe entsprechenden Unterabschnitt für weitere Informationen.

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

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

^eVolumenmangel schließt z. B. die folgenden vordefinierten Standardbegriffe ein: Dehydratisierung, Hypovolämie, Hypotonie.

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

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

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

ⁱSiehe Abschnitt 4.4

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

^kDie Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde basierend auf der Gesamtstudienpopulation von 2 Placebo-kontrollierten Studien mit Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus ermittelt.

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Klinische Studien zu Typ-2-Diabetes mellitus

Hypoglykämie

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

In Studien mit Dapagliflozin in der Monotherapie, in der *Add-on*-Therapie mit Metformin oder in der *Add-on*-Therapie mit Sitagliptin (mit oder ohne Metformin) war die Häufigkeit von leichten Hypoglykämie-Ereignissen bei einer Behandlung bis zu 102 Wochen innerhalb der Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebo-Gruppe, ähnlich (<5%). In allen Studien

traten gelegentlich schwere Hypoglykämie-Ereignisse auf und waren innerhalb der Gruppen, die mit Dapagliflozin bzw. Placebo behandelt wurden, vergleichbar. Studien zur *Add-on*-Therapie mit Sulfonylharnstoff und zur *Add-on*-Therapie mit Insulin wiesen höhere Hypoglykämieraten auf (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

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

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

Volumenmangel

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

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs

Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs wurden bei 5,5% bzw. 0,6% der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg bzw. Placebo erhielten. Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger (8,4% und 1,2% für Dapagliflozin bzw. Placebo), und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen wurden unter Dapagliflozin 10 mg häufiger als unter Placebo berichtet (4,7% bzw. 3,5%; siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die meisten Infektionen waren

leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an. Diese Infektionen waren bei Frauen häufiger, und bei Personen mit einer entsprechenden Vorgeschichte war eine wiederkehrende Infektion wahrscheinlicher.

Erhöhtes Kreatinin

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit erhöhtem Kreatinin wurden zusammengefasst (z. B. verminderte renale Kreatinin-Clearance, Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Kreatinin im Blut und verminderte glomeruläre Filtrationsrate). Diese zusammengefassten Nebenwirkungen wurden bei 3,2% der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 1,8% der Personen, die Placebo erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR-Ausgangswert ≥ 60 mL/min/1,73m²) wurden diese zusammengefassten Nebenwirkungen bei 1,3% der Personen berichtet, die Dapagliflozin 10 mg erhielten, bzw. bei 0,8% der Personen, die Placebo erhielten. Diese Nebenwirkungen waren häufiger bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert ≥ 30 und < 60 mL/min/1,73m² (18,5% Dapagliflozin 10 mg versus 9,3% Placebo).

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

Parathormon (PTH)

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

Malignitäten

In klinischen Studien war der Gesamtanteil an Personen mit malignen oder unklassifizierten Tumoren bei jenen, die mit Dapagliflozin (1,50%) behandelt wurden, und jenen, die mit Placebo/Komparator (1,50%) behandelt wurden, vergleichbar. Aus den tierexperimentellen Daten ergab sich kein Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität (siehe Abschnitt 5.3). Bei Betrachtung der Tumorfälle in den verschiedenen Organsystemen war das bei Dapagliflozin beobachtete relative Risiko für einige Tumore größer als 1 (Blase, Prostata, Brust) und für andere kleiner als 1 (z. B. Blut- und Lymphsystem, Eierstock, obere Harnwege). Insgesamt ergab sich kein erhöhtes Tumorrisiko in Zusammenhang mit Dapagliflozin. Die Erhöhung/Verminderung des Risikos war für keines der Organsysteme statistisch signifikant. Unter Berücksichtigung der fehlenden Tumorbefunde in den nicht-klinischen Studien und der kurzen Latenzzeit zwischen Wirkstoffexposition und Tumordiagnose wird ein kausaler Zusammenhang als unwahrscheinlich erachtet. Da das numerische Ungleichgewicht bei

Brust-, Blasen- und Prostata Tumoren mit Vorsicht bedacht werden muss, wird es in Studien nach Markteinführung weiter untersucht werden.

Klinische Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus

Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin war bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus dem bekannten Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich mit Ausnahme einer höheren Anzahl von DKA-Ereignissen bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten in Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus.

Diabetische Ketoazidose

In zwei placebokontrollierten klinischen Studien mit Dapagliflozin bei Typ-1-Diabetes mellitus wurden Patienten darauf hingewiesen, die Blut-Ketonkörper-Werte bei Verdacht auf DKA-Symptome zu überwachen und ärztlichen Rat einzuholen/sich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn der selbst bestimmte Blut-Ketonkörper-Wert $\geq 0,6$ mmol/L betrug. In den gepoolten 52-Wochen-Daten wurden DKA-Ereignisse bei 22 (4,0%) Patienten in der Dapagliflozin-5-mg-Gruppe berichtet und bei 6 (1,1%) Patienten in der Placebo-Gruppe mit entsprechenden Häufigkeitsraten von 4,62 für Dapagliflozin 5 mg und 1,27 für Placebo pro 100 Patientenjahre. DKA-Ereignisse traten über den klinischen Studienzeitraum gleichmäßig verteilt auf. Die häufigsten auslösenden Faktoren waren unzureichende Insulindosen (vergessene Insulindosis oder defekte Insulinpumpe). Sechs der 23 DKA-Ereignisse in der Dapagliflozin-5-mg-Gruppe traten bei Patienten auf, deren Blutzucker im euglykämischen Bereich war (<14 mmol/L oder 250 mg/dL).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den Anhängen IIB bis D beschriebenen Maßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen (European Medicines Agency, 2019):

- **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Forxiga® 5 mg Tabletten

Typ-1-Diabetes: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Typ-2-Diabetes: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargestellten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktivitäten des RMP durch.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor Markteinführung der neuen Indikationen von Dapagliflozin bei Erwachsenen zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m², wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder, MAH) den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und jeglichen anderen Aspekt des Programms in jedem Mitgliedsstaat mit der nationalen Zulassungsbehörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien sollen eine Anleitung zum Umgang mit dem Risiko einer DKA bei Patienten mit Typ-1-Diabetes geben.

Der MAH soll gewährleisten, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Dapagliflozin für Typ-1-Diabetes im Markt ist, 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

Die Broschüre für Ärzte und medizinisches Fachpersonal, einschließlich der Checkliste für den verordnenden Arzt, soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Dapagliflozin ist kein Ersatz für Insulin (und verändert die Insulinsensitivität nicht).
- Das Risiko einer DKA ist bei einer Behandlung mit Dapagliflozin erhöht.
- Bei einer Behandlung mit Dapagliflozin reflektieren die Glukosespiegel den Insulinbedarf nicht adäquat, und eine DKA kann bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten auftreten, auch wenn die Blutzucker-Spiegel unter 14 mmol/L (250 mg/dL)

liegen. Daher muss die Überwachung der Glukose durch eine Überwachung der Ketonkörper ergänzt werden.

- Patienten mit einer euglykämischen DKA benötigen möglicherweise Glukose in Ergänzung zur Behandlung der DKA gemäß Behandlungsstandard, und Dapagliflozin sollte abgesetzt werden, wenn eine DKA eintritt.
- Eine Anleitung für den Arzt, wie zu bewerten ist, ob ein Patient für eine Dapagliflozin-Verordnung geeignet ist, z. B. Patientenauswahl-Kriterien, einschließlich Adhärenz zur Insulin-Behandlung und Insulin-Schwellenwerte, BHB-Wert des Patienten $<0,6$ mmol/L oder Ketonkörper-Werte im Urin $<1+$, BMI ≥ 27 kg/m², kein Vorhandensein von DKA-Risikofaktoren.
- Eine Anleitung für den Arzt, wie zu bewerten ist, ob ein Patient bereit und engagiert ist, um Ketonkörper-Tests vor und während der Behandlung selbst durchzuführen.
- Zusammenfassung der Empfehlungen für Patienten, insbesondere bezüglich der Messung der Blut-Ketonkörper und des Umgangs mit Krankheitstagen.
- Für Pumpen-Anwender: Einschränkung der Verordnung von Dapagliflozin auf Patienten, die Erfahrung mit der Anwendung einer Pumpe und den gängigen Strategien zur Fehlerbehebung haben, wenn Unterbrechungen der Insulinabgabe über die Pumpe auftreten im Fall einer Störung der Pumpe.
- Eine Beratung des Patienten und Beurteilung der Adhärenz bezüglich der Überwachung der Ketonkörper bei gleichzeitiger Feststellung der Ketonkörper-Ausgangswerte ein bis zwei Wochen vor Beginn der Behandlung und Sicherstellung, dass der Patient:
 - eine Schulung für oder eine Einweisung in die Ketonkörper-Messung erhalten hat sowie in die Interpretation/Maßnahmengreifung in Bezug auf die Testergebnisse,
 - willens/in der Lage ist, die Ketonkörper-Messungen wie verordnet durchzuführen,
 - ausreichend darüber informiert ist, wie Krankheitstage zu bewältigen sind.
- Eine Sicherstellung, dass der Patient vor Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin eine optimale Insulintherapie erhält.
- Zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Dapagliflozin vor einem operativen Eingriff oder im Fall einer Hospitalisierung aufgrund einer akuten, schweren Erkrankung.
- Ein Absetzen von Dapagliflozin sollte zur Vermeidung eines hohen DKA-Risikos in Erwägung gezogen werden, falls die Ergänzung von Dapagliflozin zu einer deutlichen Reduktion des Insulinbedarfs führt.

Die Patientenbroschüre soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Dapagliflozin ist kein Ersatz für Insulin.
- Eine DKA kann bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten auftreten, auch wenn die Blutzucker-Spiegel unter 14 mmol/L (250 mg/dL) liegen, d. h. eine Erklärung des Konzepts einer euglykämischen DKA.
- Anzeichen/Symptome einer DKA – bei unzureichender Behandlung kann eine DKA schwerwiegend oder tödlich verlaufen.

- Wie Ketonkörper zu messen sind, wie die Ergebnisse zu interpretieren sind und was im Fall einer Hyperketonämie/DKA zu tun ist (sofortiges Aufsuchen eines Arztes, bei einem BHB-Wert $>0,6$ mmol/L mit Symptomen oder bei einem BHB-Wert $>1,5$ mmol/L mit oder ohne Symptome).
- Eine Reduktion der Insulindosis sollte während der Behandlung nur bedarfsweise erfolgen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden, und sollte mit Vorsicht erfolgen, um eine Ketose und eine DKA zu vermeiden.
- Kein Beginn von kalorischen Einschränkungen oder Kohlenhydrat-Einschränkungen während der Behandlung.

Die Patientenkarte soll die folgenden Kernelemente enthalten:

- Die Patientenkarte soll jedem Arzt vorgelegt werden, der aufgesucht wird.
- Eine DKA kann bei mit Dapagliflozin behandelten Patienten auftreten, auch wenn die Blutzucker-Spiegel unter 14 mmol/L (250 mg/dL) liegen.
- Anzeichen/Symptome einer DKA.
- Patienten mit einer euglykämischen DKA sollten Glukose, Insulin und Flüssigkeit gegen die DKA bekommen, Dapagliflozin sollte abgesetzt werden.
- Zeitweise Unterbrechung der Behandlung mit Dapagliflozin vor einem operativen Eingriff oder im Fall einer Hospitalisierung aufgrund einer akuten, schweren Erkrankung.
- Kontaktdaten des Dapagliflozin verordnenden Arztes und „Name des Patienten“.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nicht interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die DKA-Häufigkeit bei mit Dapagliflozin behandelten Typ-1-Diabetes-Patienten nach Implementierung der RMM in Europa abzuschätzen, soll der MAH eine observationelle Kohortenstudie unter Verwendung existierender Datenquellen in europäischen Ländern, in denen Dapagliflozin zur Behandlung des Typ-1-Diabetes in den Markt gebracht werden wird, durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	31.12.2026

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für Forxiga® sind keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Gebrauch des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind, verlangt (kein Anhang IV zum Kommissionsbescheid für die vorliegende Variation).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den Anhängen IIB bis D beschriebenen Maßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen (siehe Abschnitt 3.4.2).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

In Tabelle 3-15 sind die Maßnahmen zur Risikominimierung für die vorliegende Variation zusammengefasst (European Medicines Agency, 2019):

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Harnwegsinfektionen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignisse mit atypischem Erscheinungsbild	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung für Typ-1-Diabetes mellitus nur für Forxiga® 5 mg; Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten/Betreuer
Volumenmangel	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Klinische Folgen eines erhöhten Hämatokrits	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Knochenfrakturen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Leberschäden	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Blasenkrebs	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Brustkrebs	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Prostatakrebs	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine
Pankreatitis	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung basieren auf der EPAR-Produktinformation und dem finalen CHMP Bewertungsbericht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca GmbH. 2019. Fachinformation Dapagliflozin (Forxiga), Stand: März 2019.
2. European Medicines Agency. 2019. CHMP extension of indication variation assessment report.