

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.06.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BZ	Blutzucker
CRF	Case Report Form
CV	Kardiovaskulär
DKA	Diabetische Ketoazidose
EASD	European Association for the Study of Diabetes
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Genitalinfektion
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
HWI	Harnwegsinfektion
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PT	Preferred Term
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
(S)UE	(Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE – 151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dapagliflozin
Handelsname:	Forxiga®
ATC-Code:	A10BX09

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

Dapagliflozin (Forxiga®) wurde im Jahr 2012 als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) eingeführt. Die SGLT-2-Hemmung vermindert die Glukoserückresorption in der Niere, so dass vermehrt Glukose über den Harn ausgeschieden und ein milder diuretischer Effekt beobachtet wird. Nüchtern-Blutzucker und glykiertes Hämoglobin werden gesenkt.

Aufgrund des insulinunabhängigen Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren weist Dapagliflozin ein geringes substanzspezifisches Hypoglykämierisiko auf. Der mit der Glukosurie einhergehende Kalorienverlust führt zu einer Gewichtsreduktion, und durch die osmotische Diurese sinkt auch der Blutdruck, was wiederum beides das kardiovaskuläre Risikoprofil günstig beeinflusst. Im Rahmen der hier präsentierten Studie DECLARE-TIMI 58 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das Risiko für Folgeereignisse wie Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder für das Auftreten einer neuen oder sich verschlechternden Nephropathie signifikant gesenkt werden konnte. Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert zudem umfassendere Ergebnisse zum Sicherheitsprofil von Dapagliflozin und zeigt, dass die Anwendung von Dapagliflozin auch über einen langfristigen Behandlungszeitraum von über fünf Jahren gut verträglich ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.
b: Das vorliegende Dossier betrifft die Behandlung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, da für dieses Anwendungsgebiet neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 vorliegen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus in Ergänzung zu Insulin bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m ² , wenn Insulin allein den Blutzucker trotz optimaler Insulintherapie nicht ausreichend kontrolliert.“	20.03.2019

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^b	Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^c	Patientenindividuelle Hintergrundtherapie „Standard of Care“ (SoC)+Placebo
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Das vorliegende Dossier betrifft die Behandlung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, da für dieses Anwendungsgebiet neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 vorliegen. c: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

Dieses Dossier bezieht sich auf T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, für die neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 vorliegen.

T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko müssen frühzeitig bzgl. kardiovaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen optimiert versorgt werden, um mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen zu verhindern. Die Therapie geht folglich über den glukozentrischen Ansatz hinaus und basiert auf einem dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden patientenindividuellen, multimodalen Therapieansatz.

Die Therapie orientiert sich in Deutschland nicht mehr ausschließlich an der sich aktuell in Überarbeitung befindlichen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) „Therapie des Typ-2-Diabetes“, sondern auch an weiteren relevanten Leitlinien, z. B. der NVL koronare

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Herzerkrankung, der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie den European Society of Cardiology-Leitlinien für Hypertonie und Dyslipidämie. Darüber hinaus betonen die aktualisierten Therapieempfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) die patientenindividuell zu optimierende Therapie unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele mit Fokus auf die Vermeidung kardialer und renaler Folgekomplikationen, für die bei Diabetikern ein erhöhtes Risiko besteht. Jüngste Erkenntnisse aus klinischen Studien mit neuen Wirkstoffen (SGLT-2-Inhibitoren, Glukagon-like Peptid 1 [GLP-1]-Analoga) haben bereits Eingang in die internationalen Leitlinien gefunden, namentlich zur Behandlung von Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Begleiterkrankung. Die Ergebnisse der in diesem Dossier vorgestellten Studie DECLARE-TIMI 58 stützen diese bisherigen Erkenntnisse und liefern darüber hinaus neue Evidenz bezüglich positiver Effekte des SGLT-2-Inhibitors Dapagliflozin bei Patienten mit T2DM und erhöhtem CV-Risiko, die über die bisherige verfügbare Evidenz zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga hinausgehen.

Zusammengefasst basiert die Therapie von T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko auf einer patientenindividuellen antidiabetischen und auf die kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen abgestimmten multimodalen Therapie gemäß relevanter Therapieleitlinien, wobei neben dem individuellen Gesamtgesundheitszustand des Patienten auch das Risiko für kardiovaskuläre Folgekomplikationen bei der Therapieentscheidung berücksichtigt wird. Vor diesem Hintergrund kommt demnach nur Standard of Care (SoC)+Placebo als zVT in Frage. Der G-BA hat bei der Bewertung kardiovaskulärer Outcome-Studien bei T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko SoC+Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) akzeptiert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Als Grundlage für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, kontrollierte kardiovaskuläre Outcome-Studie DECLARE-TIMI 58 herangezogen, die Dapagliflozin+SoC gegenüber der zVT bestehend aus einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo bei erwachsenen T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko vergleicht. Die Studienpopulation umfasst Patienten ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener CV-Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre, Frauen ≥ 60 Jahre) mit mind. einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

Die nun vorliegende Studie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz zur Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Vermeidung kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen mit Dapagliflozin+SoC im Vergleich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo, die über die bisher verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga hinausgeht.

Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität		
Kombinierter Endpunkt für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder CV-Tod	HR: 0,83 [0,73; 0,95]; 0,0052	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	HR: 0,73 [0,61; 0,88]; 0,0006	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Schwere Herzinsuffizienz (SMQ)	HR: 0,80 [0,70; 0,91]; 0,0006	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Renale Morbidität		
Kombinierter renaler Endpunkt ^a	HR: 0,76 [0,67; 0,87]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Kombinierter renaler Endpunkt ^a (ohne CV-Tod)	HR: 0,53 [0,43; 0,66]; <0,0001	
≥40%ige Reduzierung der eGFR zu eGFR <60 mL/min/1,73m ²	HR: 0,54 [0,43; 0,67]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤45 mL/min/1,73m ²	HR: 0,58 [0,45; 0,73]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
ESRD ^b	HR: 0,31 [0,13; 0,79]; 0,0090	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Hospitalisierung		
Hospitalisierung aus jeglichem Grund	RR: 0,92 [0,89; 0,96]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsveränderung		
Körpergewicht (kg)	MWD: -1,93 [-2,13; -1,73]; <0,0001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsreduktion ≥5% nach 3 Jahren	RR: 1,79 [1,69; 1,89]; <0,0001	
Gewichtsreduktion ≥10% nach 3 Jahren	RR: 1,75 [1,55; 1,98]; <0,0001	
Beginn einer Insulintherapie		
Beginn einer Insulintherapie	RR: 0,53 [0,49; 0,58]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien (FAS)		
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,67 [0,49; 0,92]; 0,0125	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	RR: 0,65 [0,42; 0,99]; 0,0449	
Schwere Hypoglykämien oder Hypoglykämie, die zur Hospitalisierung führte	RR: 0,66 [0,50; 0,88]; 0,0043	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate SUE	RR: 0,94 [0,91; 0,98]; 0,0047	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtrate SUE (unter Ausschluss von Folgekomplikationen ^c)	RR: 0,91 [0,87; 0,96]; 0,0003	
Schwere UE	RR: 0,91 [0,86; 0,97]; 0,0035	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 1,17 [1,05; 1,30]; 0,0036	Kein Zusatznutzen belegt ^d
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 1,02 [0,91; 1,14]; 0,7639	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE	RR: 0,84 [0,71; 0,99]; 0,0384	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 0,84 [0,71; 0,99]; 0,0352	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
Blasenkarzinome	RR: 0,58 [0,36; 0,93]; 0,0255	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien	RR: 0,70 [0,50; 0,98]; 0,0352	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL	RR: 0,63 [0,41; 0,97]; 0,0339	
Schwere, intravenös behandelte Hypoglykämien mit BZ <54 mg/dL	RR: 0,57 [0,33; 0,97]; 0,0377	
Renale Ereignisse ^e	RR: 0,80 [0,71; 0,91]; 0,0005	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Nicht-schwerwiegende renale Ereignisse	RR: 0,85 [0,74; 0,98]; 0,0209	
Schwerwiegende renale Ereignisse	RR: 0,59 [0,45; 0,77]; 0,0001	
HWI (SUE/Abbruch der Studienmedikation)	RR: 0,95 [0,75; 1,21]; 0,7042	Kein Zusatznutzen belegt ^f
HWI (SUE)	RR: 0,72 [0,54; 0,97]; 0,0282	
HWI (Abbruch der Studienmedikation)	RR: 1,74 [1,15; 2,64]; 0,0087	
GI (SUE/Abbruch der Studienmedikation)	RR: 8,44 [4,23; 16,83]; <0,0001	Geringerer Nutzen (Ausmaß gering) ^g
GI (SUE)	RR: 1,00 [0,14; 7,09]; 0,9995	
GI (Abbruch der Studienmedikation)	RR: 10,57 [4,87; 22,92]; <0,0001	
Diabetische Ketoazidose	RR: 2,25 [1,14; 4,44]; 0,0194	Geringerer Nutzen (Ausmaß gering) ^h

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE nach SOC und PT		
SOC: Herzerkrankungen	RR: 0,94 [0,87; 1,02]; 0,1426	Kein Zusatznutzen belegt
PT: <i>Herzinsuffizienz</i>	RR: 0,73 [0,58; 0,92]; 0,0073	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PT: <i>Stauungsinsuffizienz</i>	RR: 0,73 [0,56; 0,96]; 0,0226	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 0,91 [0,82; 1,02]; 0,1133	Kein Zusatznutzen belegt ⁱ
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,73 [0,61; 0,88]; 0,0010	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,64; 0,94]; 0,0096	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR: 0,64 [0,52; 0,79]; <0,0001	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
PT: <i>Akute Nierenschädigung</i>	RR: 0,66 [0,49; 0,90]; 0,0088	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (unter Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen)	RR: 1,23 [0,76; 1,97]; 0,4006	Kein Zusatznutzen belegt ⁱ
<p>a: Der kombinierte renale Endpunkt wurde operationalisiert als Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigt anhaltenden $\geq 40\%$igen Reduzierung der eGFR und/oder ESRD und/oder Nieren- oder kardiovaskulärer Tod.</p> <p>b: Dialyse ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder bestätigte anhaltende eGFR < 15 mL/min/1,73m²</p> <p>c: Folgekomplikationen, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen zu den (primären, sekundären und explorativen) Endpunkten Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Revaskularisation adjudiziert oder in die Kategorie Mortalität (Gesamtüberleben und kardiovaskulärer Tod) erfasst wurden, wurden im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen, um eine sinnhafte Interpretation der UE ohne Doppelzählungen zu ermöglichen.</p> <p>d: Da die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE, die als GI- oder HWI identifiziert wurden, bereits für die UE von speziellem Interesse dargestellt werden, erfolgt – um Doppelzählungen zu vermeiden - die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE“ primär unter Ausschluss von GI- und HWI.</p> <p>e: Renale Ereignisse, die innerhalb der Wirksamkeitsanalysen dargestellt wurden, wurden über Laborwerte vom Zentrallabor ermittelt, oder waren Ereignisse, die zum renalen, bzw. kardiovaskulären Tod geführt haben. Dagegen wurden renale Ereignisse innerhalb der UE im Rahmen des CRF durch den Prüfarzt erfasst.</p> <p>f: Im Dapa+SoC-Arm waren 11 der 61 Abbrüche der Studienmedikation auf SUE zurückzuführen, im Placebo+SoC-Arm waren es 10 der 35 Abbrüche der Studienmedikation. Ein Großteil der Abbrüche der Studienmedikation im Dapa+SoC-Arm ist daher auf ein nicht schwerwiegendes UE zurückzuführen. Bei den HWI, die als schwerwiegend eingestuft wurden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (RR [95%-KI]: 0,72 [0,54; 0,97]; p-Wert: 0,0282). In der Gesamtschau ist kein Zusatznutzen belegt.</p> <p>g: In den Behandlungsgruppen war keiner der Abbrüche der Studienmedikation auf ein SUE zurückzuführen. Auch bezüglich der schwerwiegenden GI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,14; 7,09]; p-Wert: 0,9995). Hierbei trat in beiden Behandlungsgruppen jeweils bei lediglich zwei Patienten ein Ereignis auf.</p> <p>h: Die Darstellung erfolgt gemäß Adjudizierung als definitive oder wahrscheinliche DKA. Im Dapa+SoC-Arm wiesen 20 der 27 Patienten mit Ereignis eine eindeutige DKA auf, im Placebo+SoC-Arm waren es 9 der 12 Patienten mit Ereignis. 7, bzw. 3 Patienten mit Ereignis wurden als wahrscheinliche DKA adjudiziert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin+SoC vs. Placebo+SoC Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>i: Bezüglich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapa+SoC (RR [95%-KI]: 0,88 [0,79; 0,98]; p-Wert: 0,0176). Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als GI- oder HWI identifiziert worden sind, da diese bereits innerhalb der UE von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,91 [0,82; 1,02]; p-Wert: 0,1133).</p> <p>j: Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapa+SoC (RR [95%-KI]: 2,03 [1,53; 2,69]; p-Wert: <0,0001). Ein hoher Anteil an Ereignissen (108 von 146 Ereignissen (74,0%) im Dapa+SoC-Arm, bzw. 40 von 71 Ereignissen (56,3%) im Placebo+SoC-Arm) wurden hierbei als GI- (32,2% im Dapa+SoC-Arm, bzw. 7,0% im Placebo+SoC-Arm) und HWI (41,8% im Dapagliflozin+SoC-Arm, bzw. 49,3% im Placebo+SoC-Arm) identifiziert, die bereits innerhalb der UE von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als GI- oder HWI identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,23 [0,76; 1,97]; p-Wert: 0,4006).</p> <p>BZ: Blutzucker; CRF: Case Report Form; CV: kardiovaskulär; DKA: Diabetische Ketoazidose; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: end-stage-renal disease; FAS: Full Analysis Set; GI: Genitalinfektion; HR: Hazard Ratio; HWI: Harnwegsinfektion; KI: Konferenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SoC: Standard of Care; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Die Studie DECLARE-TIMI 58 zeigt statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für Dapagliflozin+SoC für:

- kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität (Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, schwere Herzinsuffizienz [Standardised MedDRA Queries {SMQ}])
- Nephropathie (u. a. Zeit bis zum ersten Erreichen einer bestätigten anhaltenden $\geq 40\%$ igen Reduzierung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zu eGFR < 60 ml/min/1,73m² und Zeit bis zum ersten Erreichen einer Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR ≤ 45 mL/min/1,73m², sowie end-stage-renal disease [ESRD])
- schwere Hypoglykämien
- Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE, sowie Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE
- Renale UE/SUE
- Hospitalisierungen
- Gewichtsreduktion
- Beginn einer Insulintherapie
- Zudem bestand mit Dapagliflozin kein erhöhtes Tumorrisiko. Für Blasenkarzinome wurde ein signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC gezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein geringerer Nutzen (Ausmaß gering) zeigt sich für diabetische Ketoazidosen (DKA) (geringe Ereignisraten) und Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von Genitalinfektionen (nicht-schwerwiegend).

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ^c	Erwachsene T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^d	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Das vorliegende Dossier betrifft die Behandlung von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, da für dieses Anwendungsgebiet neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 vorliegen. d: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

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

Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität

Die aktuellen internationalen Therapieempfehlungen stellen die Vermeidung von schwerwiegenden Folgekomplikationen wie Herzinsuffizienz, Nephropathien und Hypoglykämien in den Vordergrund der Therapieziele des T2DM.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Herzinsuffizienz ist eine der frühesten und häufigsten schwerwiegenden Komplikationen bei T2DM-Patienten. Für die 27%ige relative Reduktion von **Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz** sowie für die 20%ige Reduktion der **schweren Herzinsuffizienz (SMQ)** ergeben sich jeweils **Belege für einen erheblichen Zusatznutzen**. Für die **CV-Morbidität** ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin+SoC.

Renale Morbidität

Ebenso stehen die Vermeidung eines neuen Auftretens oder der Verschlechterung einer bestehenden Nephropathie im Vordergrund der aktuellen Therapieziele bei T2DM. Dapagliflozin reduziert das Nephropathierisiko: Aus den signifikanten Risikoreduktionen für den **kombinierten renalen Endpunkt** (mit CV-Tod -24%; ohne CV-Tod -47%) sowie für die **bestätigte anhaltende $\geq 40\%$ ige Reduzierung der eGFR zu eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$** und der **Verdoppelung des Serum-Kreatinin-Spiegels begleitet durch eGFR $\leq 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$** (-42% relative Risikoreduktion) ergeben sich aufgrund der patientenrelevanten Verringerung schwerwiegender Morbidität jeweils **Belege für einen erheblichen Zusatznutzen**. Zudem zeigt sich für den statistisch signifikanten Vorteil für die **Zeit bis zur ersten ESRD** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Dapagliflozin zeigt eine deutliche Risikoreduktion für Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen. Für die **renale Morbidität** ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**. Neben kardiovaskulären Komplikationen zählt auch die Nephropathie zu den bedeutsamsten Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus.

Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert erstmals Daten zur Reduktion kardiovaskulärer und renaler Folgekomplikationen mit Dapagliflozin in einem erweiterten Kreis von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die über die bisherige verfügbare Evidenz zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga hinausgehen.

Schwere Hypoglykämien (FAS)

Bei **schweren Hypoglykämien, Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten sowie schweren Hypoglykämien oder Hypoglykämien, die zur Hospitalisierung führten**, zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Dapagliflozin+SoC. Dies entspricht einer Verringerung schwerer Folgekomplikationen und somit einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Weitere Morbiditätsendpunkte

Die Vermeidung von **Hospitalisierungen aus jeglichem Grund** ist unabhängig von ihrer Ursache direkt patientenrelevant, da sie Patienten erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten einschränken. Dapagliflozin verringert diese schwerwiegende Folgekomplikation deutlich. Hieraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dapagliflozin+SoC ergibt sich für die **Gewichtsreduktion**. Für den **Beginn einer Insulintherapie** ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse

Unter Dapagliflozin+ SoC wurden signifikant weniger SUE beobachtet: Die signifikanten Vorteile bei **Gesamtraten SUE/SUE unter Ausschluss von Folgekomplikationen und schweren UE** ergeben jeweils einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Bei den **Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE** ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. **Unter Ausschluss der Genital- und Harnwegsinfektionen**, die bereits für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt werden, zeigt sich für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund SUE** (mit und ohne Ausschluss von Genital- und Harnwegsinfektionen) zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC. Daraus resultiert ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

UE von speziellem Interesse

- Die DECLARE-Studie bestätigte, dass unter Dapagliflozin+SoC kein erhöhtes Tumorrisiko besteht. Bei den **Blasenkarzinomen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC. Insgesamt trat bei 26 Patienten (0,3%; Dapagliflozin+SoC) und bei 45 Patienten (0,6%; Placebo+SoC) ein Ereignis auf. Hieraus ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Für **schwere Hypoglykämien (OT-SAS), schwere Hypoglykämien mit Blutzucker <54 mg/dL und schwere Hypoglykämien, die intravenös behandelt wurden**, zeigen sich signifikante Vorteile für Dapagliflozin+SoC. Es ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.
- Für UE/SUE **renale Ereignisse** zeigen sich signifikante Vorteile. Es ergibt sich hieraus ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.
- **Harnwegsinfektionen (HWI) (schwerwiegend/mit Abbruch der Studienmedikation)** unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsarmen. Für **schwerwiegende HWI** zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Dapagliflozin+SoC, während für **Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von HWI** ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC besteht. Für Abbrüche aufgrund von HWI SUE zeigen sich jedoch keine Unterschiede. In der Gesamtabwägung ist **kein Zusatznutzen belegt**.
- **Genitalinfektionen (GI) (schwerwiegend/mit Abbruch der Studienmedikation)** traten mit Dapagliflozin+SoC signifikant häufiger auf (kein Abbruch wegen SUE). Die Rate **schwerwiegender GI** unterscheidet sich nicht (je 2 Patienten mit Ereignis). Lediglich für die Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von GI (nicht-schwerwiegend) zeigt sich ein **geringerer Nutzen (Ausmaß gering)**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **DKA** traten insgesamt sehr selten und bei 27 Patienten (0,3%; Dapagliflozin+SoC) und bei 12 Patienten (0,1%; Placebo+SoC) auf. Das entspricht einer Differenz von 0,2% über ~4 Jahre. Es ergibt sich ein **geringerer Nutzen (Ausmaß gering)**.

SUE und Abbrüche nach SOC/PT

Die signifikanten Vorteile bei den Preferred Terms (PT) **Herzinsuffizienz** und **Stauungsinsuffizienz** ergeben jeweils einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei den System Organ Class (SOC) **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie den Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** zeigt sich jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die signifikanten Vorteile bei der **SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege** und der **PT akute Nierenschädigung** ergeben einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Bei den **UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten**, zeigt sich bei der **SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dapagliflozin+SoC. Die meisten Ereignisse (Dapagliflozin+SoC: 74,0%; Placebo+SoC: 56,3%) sind auf GI und HWI zurückzuführen, die bereits bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse dargestellt werden. Schränkt man die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf Ereignisse ein, die nicht ebenfalls als GI- oder HWI identifiziert worden sind, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist **kein Zusatznutzen** belegt.

Dapagliflozin wird über einen Behandlungszeitraum von bis zu fünf Jahren gut vertragen. DKA (sehr geringe Ereignisraten) und GI, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, waren mit Dapagliflozin signifikant häufiger, wobei keiner der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von GI auf ein SUE zurückzuführen ist.

Demgegenüber stehen signifikante Vorteile bei der Gesamtrate SUE, schweren UE, schweren Hypoglykämien, renalen UE/SUE und Blasenkarzinomen.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Die Studie DECLARE-TIMI 58 liefert wichtige neue Evidenz für die Behandlung von T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko. Im Rahmen der Studie DECLARE-TIMI 58 konnte gezeigt werden, dass Dapagliflozin+SoC das Risiko für kardiale und renale Folgekomplikationen, sowie SUE und schwere Hypoglykämien gegenüber einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC)+Placebo von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko deutlich reduziert. DECLARE-TIMI 58 ist die bis dato größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei SGLT-2-Inhibitoren und liefert somit umfassende, versorgungsrelevante neue Evidenz, die über die bisherige verfügbare Evidenz zum Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga bei T2DM-Patienten hinausgeht.

Dapagliflozin führte somit auch im Sinne der AM-NutzenV zu einer deutlichen Risikoreduktion und spürbaren Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Nebenwirkungen. Es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigen sich in der Studie keine Sicherheitsrisiken bezüglich Brust- und Prostatakrebs, Blasenkarzinomen, Amputationen oder Frakturen. Für Blasenkarzinome wurde sogar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dapagliflozin+SoC gezeigt.

In der Gesamtbewertung ergibt sich **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Dapagliflozin+SoC.

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

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

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

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Forxiga®:

„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem

- Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung
 - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
 - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Diese Zielpopulation wurde in der DECLARE-TIMI 58-Studie durch den Einschluss von Patienten mit erhöhtem CV-Risiko, d. h. Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen, vollständig abgebildet.

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

Viele T2DM-Patienten haben kardiovaskuläre Risikofaktoren, die prognostisch für spätere Komplikationen sind: neben höherem Lebensalter, falscher Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen vor allem abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und Hypertonie. T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko entwickeln häufig mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen (insbes. Herzinsuffizienz und Nephropathie). Einen begleitenden Hypertonus haben >80% der deutschen T2DM-Patienten. Trotz vieler therapeutischer Optionen erreichen etwa drei Viertel den empfohlenen Zielbereich nicht. Dabei zählt Bluthochdruck neben T2DM zu den Hauptrisikofaktoren für Nierenerkrankungen. Aufgrund seines Wirkmechanismus (moderate Blutdrucksenkung) kann Dapagliflozin eine Hypertonie positiv beeinflussen. Auch das metabolische Syndrom trägt wesentlich zum erhöhten CV-Risiko bei. Einige Wirkstoffklassen sind ungünstig, da sie eine Gewichtszunahme fördern. Metformin und SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin wirken eher gewichtsstabilisierend oder gewichtssenkend und adressieren auch auf diese Weise den therapeutischen Bedarf zur Verminderung des kardiovaskulären Risikos. Mit bisherigen Therapien gelingt es häufig nicht, diese Risikofaktoren und Komplikationen effektiv zu verhindern. EASD/ADA stellten deshalb die Ergebnisse kardiovaskulärer Endpunktstudien in den Vordergrund ihrer aktuellen Therapieempfehlungen. Die Therapie darf nicht allein auf Blutzuckersenkung ausgerichtet sein, sondern soll auch verstärkt die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zum Ziel haben.

T2DM-Patienten mit erhöhtem CV-Risiko benötigen Therapien, die mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen reduzieren und eine adäquate glykämische Kontrolle ermöglichen. DECLARE-TIMI 58 liefert für die eingeschlossene Studienpopulation, Studiengröße und Dauer (über 17.000 Patienten, mediane Behandlungsdauer 4,2 Jahre) wichtige neue Erkenntnisse zur Versorgung von T2DM-Patienten, die über die bisher verfügbare Evidenz aus kardiovaskulären Outcome-Studien zu SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga hinausgehen: Dapagliflozin reduzierte das Risiko für kardiale und renale Folgekomplikationen im Vergleich zur alleinigen patientenindividuellen Hintergrundtherapie in einem erweiterten Patientenkreis von T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko¹ deutlich.

DECLARE-TIMI 58 ist die bis dato größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei SGLT-2-Inhibitoren und liefert umfassende, versorgungsrelevante neue Evidenz, die über die bisherige verfügbare Evidenz zum Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga bei T2DM-Patienten hinausgehen. Die positiven Effekte von Dapagliflozin wurden vor dem Hintergrund einer nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse bereits optimierten Behandlung erzielt.

¹ Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^b	2.177.679
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^b	Gesamte Zielpopulation	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.177.679
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^b + SoC ^c	359,45 – 3.537,69	782.766.717 – 7.703.953.222
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥55 Jahre und Frauen ≥60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. c: Im Rahmen der SoC-Therapie sind nur Kosten für die antidiabetische Hintergrundtherapie aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; SoC: Standard of Care			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
782.766.717 - 7.703.953.222

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^b + SoC ^c	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	359,45 – 3.537,69	782.766.717 - 7.703.953.222
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen. c: Im Rahmen der SoC-Therapie sind nur Kosten für die antidiabetische Hintergrundtherapie aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; SoC: Standard of Care</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
782.766.717 - 7.703.953.222

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Dapagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ^b	Placebo+SoC ^c	T2DM-Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	13,03 – 3.330,53	28.375.157 – 7.252.825.240
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß Einschlusskriterien der Studie DECLARE-TIMI 58 Patienten im Alter ≥ 40 Jahre mit nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung) sowie Patienten (Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 60 Jahre) mit mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Dyslipidämie, Hypertonie oder Rauchen.</p> <p>c: Im Rahmen der SoC-Therapie sind nur Kosten für die antidiabetische Hintergrundtherapie aufgeführt</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; SoC: Standard of Care</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dapagliflozin wird einmal täglich in der zugelassenen Wirkstärke (5 mg oder 10 mg Dapagliflozin) verabreicht. Die empfohlene Dosierung liegt bei 10 mg Dapagliflozin einmal täglich und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin.

Bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <60 mL/min sollte keine Behandlung mit Dapagliflozin begonnen werden, und bei einer GFR, die dauerhaft weniger als 45 mL/min beträgt, sollte es abgesetzt werden. Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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.

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

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

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile.

Besondere Warnhinweise bestehen für Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels, Hypotonie und/oder Störungen des Elektrolythaushalts, diabetische Ketoazidose, Fournier-Gangrän, Harnwegsinfektionen, ältere Patienten (≥ 65 Jahre), Herzinsuffizienz, Behandlung mit Pioglitazon, erhöhten Hämatokrit, Amputation der unteren Gliedmaßen, Urin-Laborauswertungen und Lactose.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus, d. h. über die Angaben in der Produktinformation plus die Routine-Pharmakovigilanz hinaus, wurden keine weiteren

Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet. Forxiga[®] unterliegt der Verschreibungspflicht.