

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie D1690C00017 auf Endpunktebene	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	<i>Body Mass Index</i>
dL	Deziliter
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EU	Europäische Union
FPG	Nüchtern glukose (<i>fasting plasma glucose</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptid 1</i>
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification</i>
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IR	<i>Immediate release</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
MAH	Inhaber der Zulassung (<i>Marketing authorisation holder</i>)
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
Nr.	Nummer
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OLE	<i>Open Label Extension</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD	Pharmakodynamik
PFAS	<i>Paediatric Full Analysis Set</i>
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (<i>sodium dependent glucose transporter-2</i>)
SoC	<i>Standard of Care</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
v. a.	Vor allem
XR	<i>Extended release</i>
z. B.	Zum Beispiel
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.

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE – 151 85 Södertälje Schweden
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dapagliflozin
Handelsname:	Forxiga®
ATC-Code:	A10BK01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36988
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 10330224, PZN 10330218, PZN 16033349, PZN 16795243, PZN 16795272, PZN 10330193, PZN 10330230, PZN 10330201
ICD-10-GM-Code	E.11.00, E11.01, E11.10, E11.11, E11.30, E11.31, E11.40, E11.41, E11.50, E11.51, E11.60, E11.61, E11.72, E11.73, E11.80, E11.81, E11.90, E11.91, E11.20
Alpha-ID	I99060, I99061, I99062, I99190, I99063, I99008, I99067, I99066, I2101, I99010, I99009, I31253, I31254, I31255, I31256, I2102, I31260, I31262, I31261, I2104, I2103, I99175, I99240, I99192, I99191, I99011, I97996, I99012, I99013, I98000, I98001, I98003, I98002, I97997, I97998, I97999, I99208, I99205, I99206, I108222, I99207, I99088, I99090, I99020, I99021, I99022, I31300, I31301, I31302, I31303, I31305, I31307, I2117, I2118, I2119, I99209, I99210, I99024, I2114, I99023, I99091, I99018, I31308, I31309, I2121, I2120, I31310, I2115, I31319, I31320, I99215, I99216, I99217, I110901, I99096, I99097, I99025, I2122, I99028, I99026, I99027, I31321, I31322, I31323, I2123, I2126, I2124, I2125, I99218, I99293, I31324, I99288, I99098, I31325, I110903, I99224, I99225, I111717, I99113, I99029, I2127, I99032, I99030, I31341, I31342, I31344, I31343, I31353, I2128, I2131, I2129, I99111, I99226, I99227, I99228, I99112, I99031, I31348, I31349, I31350, I31351, I31352, I2130, I99235, I99238, I99236, I99129, I99127, I31368, I97867, I31369, I97868, I97866, I99055, I99064, I99065, I98508, I98509, I2133, I2135, I31375, I2134, I99033, I2132, I31374, I99035, I111711, I111715, I99124, I99034, I111707, I99131, I31382, I31384, I99176, I99156, I99157, I99036, I99037, I99130, I99047, I99038, I99039, I99042, I69656, I27881, I69657, I99177, I31390, I27883, I69659, I99041, I99040, I99048, I99132, I99133, I99043, I2141, I31389, I27884, I27885, I2136, I2137, I27882, I2138, I2139, I2144, I2145, I2142, I2140, I27886, I84861, I84862, I2146, I99195, I99196, I99076, I99077, I99078, I99079, I99014, I2109, I99016, I99015, I99017, I31277, I31278, I31279, I31280, I31281, I31282, I2110, I2112, I2111, I2113, I99080, I129440, I31283
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>„Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“ 	15.11.2021 ^b	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Zulassungserweiterung für Dapagliflozin (Forxiga[®]) vom 15.11.2021 umfasst die Behandlung von Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus. Die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus wurde bereits am 12.11.2012 erteilt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>„Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“ 	12.11.2012
<p>„Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“</p>	03.11.2020
<p>„Forxiga® ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.“</p>	05.08.2021
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	<p>a) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin aufweisen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin <p>b) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin • Humaninsulin allein, bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation <p>c) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Aus Sicht von AstraZeneca ist die vom G-BA festgelegte zVT als patientenindividuelle Therapie zur Behandlung des T2DM einzustufen, ohne Unterteilung in die drei Subpopulationen (vgl. hierzu Modul 3, Abschnitt 3.1).

d: Dazu gibt der G-BA den Hinweis, dass die Optimierung des Humaninsulinregimes als konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder ICT unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patienten erfolgen soll und die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels im Rahmen der ICT nicht regelhaft indiziert ist. Der G-BA weist zudem darauf hin, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des T2DM (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathien, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell zu behandeln sind.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

AstraZeneca stimmt generell der Festlegung der zVT des G-BA hinsichtlich der verfügbaren Therapieoptionen zu. Aus Sicht von AstraZeneca ist jedoch eine Aufteilung der Patientenpopulation in die drei Teilpopulationen nicht angezeigt, da im vorliegenden AWG, der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM, nur eine limitierte Auswahl an zugelassenen Wirkstoffen zur Verfügung steht. Hierzu zählen Metformin und Insulin, deren Einsatz patientenindividuell und in Abhängigkeit von der Erkrankungs- und folglich Therapiesituation durchgeführt wird: 1. Metformin 2. Insulin, 3. Insulin und Metformin als Kombinationstherapie. Bei Patienten, die unzureichend kontrolliert sind, kann Insulin entsprechend des patientenindividuellen Bedarfs ergänzt oder intensiviert werden. Zudem kommt auch Liraglutid als Teil einer patientenindividuellen Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen infrage. Liraglutid kann bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM eingesetzt werden, sodass dieser Wirkstoff auch im Rahmen der zVT berücksichtigt wird.

Folglich steht der vulnerablen Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM nur eine begrenzte Auswahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung. Aus Sicht von AstraZeneca ist durch diese Limitierung und den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf von einer patientenindividuellen Therapie auszugehen, die zur Therapieinitiierung stets alle verfügbaren Therapieoptionen umfassen sollte, um die Patienten ausreichend therapieren zu können.

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).

Grundlage der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im vorliegenden AWG ist der durch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens festgestellte Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM. AstraZeneca folgt den Feststellungen der EMA, die den Evidenztransfer im Rahmen der Zulassung bestätigt und Dapagliflozin ein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis attestiert hat. Die EMA stellte fest, dass u. a. auf Grundlage einer identischen Dosis-Wirkungsbeziehung bei einmaliger Gabe von Dapagliflozin auf Basis der PK- und PD-Daten der Zulassungsstudien D1690C00017 (MB102-138) und D1690C00016 (MB102-091) die Übertragbarkeit der Evidenz für Erwachsene mit T2DM auf die Dossier-relevante Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM belegt ist.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren mit T2DM aus der Zulassungsstudie D1690C00017 präsentiert, in der Dapagliflozin zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) gegenüber Placebo + SoC untersucht wurde. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, sowie einer 28-wöchigen OLE¹-Phase. SoC bildet dabei eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie ab, d. h. alle Studienteilnehmer erhielten Metformin und/oder Insulin in stabiler Dosierung. Insulin wurde auch als Notfalltherapie (*rescue medication*) zur Behandlung einer anhaltenden Hyperglykämie eingesetzt. Im Notfall wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder die Therapie intensiviert.

¹ Die 28-wöchige OLE-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin. Da es sich dabei um eine offene, nicht-randomisierte und nicht-kontrollierte Nachbeobachtungsphase handelt, werden diese Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit T2DM

Gemäß der Kinderverordnung Nr. 1901/2006 der EU und in Anlehnung an das „*Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development*“ der EMA können Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes, die in Studien mit Erwachsenen untersucht und erfasst wurden, auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Auch in Deutschland, konkretisiert in der AM-NutzenV, ist die Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche möglich und kann im Zuge der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA akzeptiert werden. In § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV ist beschrieben, dass für Patientengruppen, die von der Zulassung umfasst sind, jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung u. a. aufgrund eines Evidenztransfers akzeptiert wurde, ein Zusatznutzen genau in den Fällen anerkannt werden kann, in denen die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Im Folgenden werden die grundlegenden Voraussetzungen, basierend auf dem Konzept der Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern, die für einen Evidenztransfer gegeben sein müssen, hinsichtlich der relevanten pädiatrischen Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM dargestellt und bewertet:

1. Vergleichbarer Wirkmechanismus

Bei Dapagliflozin handelt es sich um einen SGLT-2-Inhibitor, der erstmals 2012 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen T2DM-Arzneimitteln zugelassen wurde.

Es ist davon auszugehen, dass Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM eine, im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit T2DM, vergleichbare Wirksamkeit aufweist. Dies wird insbesondere durch die Vergleichbarkeit anhand von PK/PD-Daten der Zulassungsstudien D1690C00017 und D1690C00016 für die pädiatrische Population gestützt, die AstraZeneca der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt hat.

Die EMA stellt in ihrem Bewertungsbericht auf Grundlage der PK/PD-Analysen aus den zuvor genannten Studien die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf die pädiatrische Population fest. Für die PK/PD-Analyse, welche die Grundlage des Evidenztransfers bildete, wurden neben den PK-Daten der Studie D1690C00016 zusätzlich PK-Daten aus der Studie D1690C00017 sowie weiteren Dapagliflozin-Studien herangezogen. Insgesamt wurden 8347 Dapagliflozin-Plasmakonzentrationen von 1311 Studienteilnehmern für die Analyse verwendet.

Bei der Studie D1690C00016 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-1-Studie, die insgesamt 24 Studienteilnehmer im Alter von 10-17 Jahren mit T2DM, sowie mit einem BMI ≥ 30 kg und einem HbA1c von > 6 % bis < 10 % einschloss.

Die Auswertungen der Studienergebnisse, darunter die pharmakokinetischen Parameter zur Resorption und Halbwertszeit, zeigen, dass das **PK/PD-Profil von Dapagliflozin (10 mg) in dieser pädiatrischen Population mit dem von Erwachsenen mit T2DM vergleichbar** ist (Halbwertszeit: Erwachsene 12,9 h vs. Kinder 10-14 h; Resorption (c_{max}): Erwachsene 2 h vs. Kinder 1,5 h). Die in der Studie D1690C00016 gesammelten Ergebnisse zur PK/PD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren, die dieselbe Effektrichtung haben wie die von Erwachsenen, waren zudem ausschlaggebend dafür, dass in der Studie D1690C00017 eine identische Dosierung von 10 mg als einmal tägliche orale Gabe gewählt wurde, welche auch bei den erwachsenen Patienten mit T2DM zugelassen ist.

Die EMA stellt in ihrem Bewertungsbericht auf Grundlage der PK/PD-Analysen aus den zuvor genannten Studien die Extrapolation der Wirksamkeit von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die pädiatrische Population sowie ein positives Nutzen- / Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin fest.

2. Vergleichbares Erkrankungsbild

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, deren Leitsymptom die Hyperglykämie – ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel – ist. Ursächlich liegt der Hyperglykämie eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer unzureichenden Insulinsekretion zu Grunde. Ein T2DM kann während des oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung zu vaskulären Funktionsstörungen führen, die v. a. die Nieren, das Herz und die Augen betreffen. Eine Korrelation zwischen unzureichender metabolischer Kontrolle (HbA1c) und mikrovaskulären Folgekomplikationen, insbesondere bei T2DM mit früher Manifestation, sowie bei Erwachsenen, ist durch zahlreiche Studien belegt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen sind T2DM-Pathogenese und Erkrankungsbild vergleichbar.

Die frühe Krankheitsexposition der pädiatrischen Patienten, und das damit verbundene erhöhte Risiko für die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, untermauert den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf.

Insbesondere die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 belegen die langfristigen positiven Effekte von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre und renale Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, die auch der G-BA als Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit T2DM herangezogen hat. Davon abgesehen war der HbA1c-senkende Effekt von Dapagliflozin über die relevanten Zulassungsstudien bei Erwachsenen mit T2DM hinweg konsistent sowie klinisch relevant und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig. Auch in der DECLARE-TIMI 58-Studie führte Dapagliflozin zu einer statistisch signifikanten Senkung des HbA1c. Es ist davon auszugehen, dass diese Vorteile auf die pädiatrische Population übertragbar sind.

Grundsätzlich steht bei der Behandlung des T2DM sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen die Vermeidung von mikrovaskulären Folgekomplikationen wie z. B. Retinopathien, sowie von kardiovaskulären Komplikationen als primäres Therapieziel im Fokus.

Patienten, deren T2DM sich bereits in der Kindheit oder Jugend manifestiert, erwartet im Vergleich zu Patienten mit ‚Altersdiabetes‘ eine deutlich längere Exposition der Erkrankung, in der sie den Risiken einer anhaltenden Hyperglykämie, und daraus resultierenden Folgekomplikationen, länger ausgesetzt sind. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle. Die Blutzuckerkontrolle, primär gemessen anhand des HbA1c, wird demnach bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM aus Sicht von AstraZeneca als patientenrelevanter (Surrogat-) Endpunkt für das Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung angesehen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.5.4).

3. Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse der Studie D1690C00017 zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit einer T2DM-Erkrankung gleichermaßen wie Erwachsene vom insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin profitieren. Die Effektrichtung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit, u. a. gemessen anhand der Veränderung des HbA1c sowie der Gesamtraten an UE, stimmt mit denen von Erwachsenen überein.

Die EMA schlussfolgert, dass die Studienergebnisse der Studie D1690C00017 dem Extrapolationsansatz grundsätzlich nicht widersprechen und auf Grundlage der Gesamtdatenlage zu PK/PD-Daten der Studien D1690C00016 und D1690C00017 von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Dapagliflozin von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren auszugehen ist.

Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM (Ergebnisse der Studie D1690C00017)

In die Studie D1690C00017 wurden Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 10 Jahre bis < 25 Jahre eingeschlossen. Diese Studienpopulation (Dapagliflozin + SoC n=39; Placebo + SoC n=34) wurde gemäß Vorgaben des G-BA auf die zu bewertende Analysepopulation der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendliche mit T2DM eingegrenzt (Dapagliflozin + SoC n=29; Placebo + SoC n=24), da Dapagliflozin bereits eine Zulassung für die Behandlung des T2DM für Erwachsene ab 18 Jahren besitzt. Aufgrund dieses Populationszuschnitts und der dadurch resultierenden kleinen Stichprobengröße ist die statistische Power reduziert, sodass etwaige Unterschiede durch die Teststatistik möglicherweise nicht detektiert werden.

AstraZeneca geht, unter besonderer Berücksichtigung des von der EMA im Rahmen dieser Kinderzulassung vorgenommenen Evidenztransfers, davon aus, dass die Erkenntnisse aus den Studien mit Erwachsenen mit T2DM zur Wirksamkeit und zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Kinder und Jugendliche mit T2DM übertragbar sind. Dies betrifft v. a. den auch in der vorliegenden Studie D1690C00017 untersuchten Effekt einer HbA1c-Senkung sowie den insbesondere in der DECLARE-TIMI 58-Studie bestätigten (in der pädiatrischen Studie D1690C00017 jedoch nicht untersuchten) kardio- und renoprotektiven Effekt von Dapagliflozin.

Im Jahr 2019 wurde ein Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie durch den G-BA anerkannt. Die Senkung des HbA1c ist ihrerseits als klinisch valides Surrogat für die Senkung der Häufigkeit von mikrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung (z. B. Retinopathien) anzusehen. Die blutzuckersenkende Wirkung von Dapagliflozin (10 mg) wurde zuvor in zahlreichen Studien bei Erwachsenen mit T2DM zweifelsfrei demonstriert und war über die relevanten Zulassungsstudien der Erwachsenen hinweg konsistent und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig. Auch in der DECLARE-TIMI 58-Studie führte die Zusatzbehandlung mit Dapagliflozin, neben der Reduktion von kardiovaskulären und renalen Folgekomplikationen, zu einer statistisch signifikanten Senkung des HbA1c. Es ist davon auszugehen, dass diese Vorteile auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Bezogen auf die Ergebnisse der Studie D1690C00017 konnte hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle zu Woche 4 und Woche 8 ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin nachgewiesen werden. Dieser Behandlungsvorteil bleibt während des Studienverlaufs auf einem gleichbleibenden, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen. Dies wird gestützt durch den Behandlungsvorteil unter Dapagliflozin, wie er auch schon bei Erwachsenen mit T2DM nachgewiesen wurde. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt der Studie D1690C00017 in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie D1690C00017 auf Endpunktebene

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC (n = 29) vs. Placebo + SoC (n = 24) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}	Ausmaß des Zusatznutzens ^c
Mortalität		
Eventuell auftretende Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. In der Studie D1690C00017 traten keine UE, die zum Tode führten, auf.		
Morbidität		
Glykämische Kontrolle^d		
Veränderung des HbA1c (%)	zu Woche 4 ΔLS-Mean: -0,53 [-0,86; -0,20]; p = 0,003 zu Woche 8 ΔLS-Mean: -0,67 [-1,24; -0,11]; p = 0,020 zu Woche 24 ΔLS-Mean: -0,56 [-1,60; 0,48]; p = 0,284	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % zu Woche 24	RR: 3,000 [0,342; 26,327]; p = 0,604	
Veränderung der FPG (mmol/L)	zu Woche 4 ΔLS-Mean: -2,28 [-4,22; -0,33]; p = 0,023 zu Woche 24 ΔLS-Mean: -0,40 [-2,45; 1,65]; p = 0,694	
Anteil Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle / Notwendigkeit einer Notfall-Medikation	RR: 0,828 [0,126; 5,445]; p = 1,000	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der Studie D1690C00017 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.		
Nebenwirkungen		
Auftreten unerwünschter Ereignisse		
Anteil an Patienten mit UE jeglichen Grades	RR: 1,214 [0,837; 1,760]; p = 0,372	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit nicht-schweren UE	RR: 1,300 [0,876; 1,932]; p = 0,240	
Anteil an Patienten mit SUE	RR: 0,278 [0,012; 6,523]; p = 0,453	
Anteil an Patienten mit schweren UE	RR: 0,167 [0,008; 3,313]; p = 0,200	
Anteil an Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch geführt haben	RR: 2,500 [0,106; 58,708]; p = 1,000	
Anteil an Patienten mit SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben	Es traten keine SUE, die zum Therapieabbruch geführt haben, in beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017 auf.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dapagliflozin + SoC (n = 29) vs. Placebo + SoC (n = 24) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}	Ausmaß des Zusatznutzens ^c
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod geführt haben	Es traten keine UE, die zum Tod geführt haben, in beiden Behandlungsarmen der Studie D1690C00017 auf.	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		
Für die UE von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
UE nach SOC und PT		
Für die UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
Schwere UE nach SOC und PT		
Für die schweren UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie D1690C00017		
SUE nach SOC und PT		
Es traten keine SUE mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in mindestens einem Behandlungsarm in der Studie D1690C00017 auf.		
<p>a: Die Darstellung des ΔLS-Mean erfolgt Visiten-basiert mittels eines MMRM-Modells. Dabei werden fixe Effekte für Behandlung, Woche, die Interaktion zwischen Behandlung und Woche und Kovariaten für Baseline-Messung und die Interaktion von Baseline und Woche verwendet.</p> <p>b: Für das RR wird jeweils ein 2-seitiges 95 %-Wald-KI berechnet. Die Berechnung des p-Wert basiert auf dem exakten Fisher's Test.</p> <p>c: Der Zusatznutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens wurden auf Grundlage des durch die EMA akzeptierten Evidenztransfers von Erwachsenen auf die pädiatrische Population mit T2DM, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie und des daraus abgeleiteten Zusatznutzens bei Erwachsenen, sowie der Ergebnisse der pädiatrischen Patientenpopulation im Alter von ≥ 10 Jahren bis 17 Jahren mit T2DM aus der Zulassungsstudie D1690C00017 abgeleitet.</p> <p>d: Es werden die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des PFAS dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>„Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“ 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Der beanspruchte Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf die Zulassungserweiterung für Dapagliflozin (Forxiga[®]) vom 15.11.2021, welche die Behandlung von Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus umfasst. Die Indikation zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus wurde bereits am 12.11.2012 zugelassen und mit Beschluss vom 19.12.2019 vom G-BA bewertet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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).

Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter, wobei die Mehrheit der Fälle (ca. 90 %) auf das Vorliegen eines T1DM zurückzuführen sind. Durch ein verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten kam es in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem Anstieg der Zahl übergewichtiger/adipöser Kinder und Jugendlicher und damit einhergehend zu einer Zunahme der T2DM Erkrankungen in dieser Population. Das Leitsymptom des T2DM ist die Hyperglykämie, der chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel. Diesem liegt eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen sowie eine unzureichende Insulinsekretion, als Konsequenz des fortschreitenden Verlustes der Betazellmasse, zu Grunde.

Demnach kann bei der Betrachtung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einer vergleichbaren Pathogenese und einem vergleichbaren Erkrankungsbild ausgegangen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kinder und Jugendliche mit T2DM haben aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der entsprechend längeren Krankheitsdauer ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von T2DM assoziierten Komorbiditäten sowie mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen.

Die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des T2DM stellt somit, in vergleichbarer Weise mit der Vermeidung dieser Folgekomplikationen bei Erwachsenen, ein wesentliches Therapieziel dar. Als eine der wichtigsten therapeutischen Stellschrauben zur entsprechenden Risikoreduktion empfehlen die nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien eine möglichst konsequente Blutzuckerkontrolle.

Bezogen auf die Ergebnisse der pädiatrischen Zulassungsstudie D1690C00017 konnte hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität für die Blutzuckerkontrolle zu Woche 4 (Δ LS-Mean [95 %-KI]: -0,53 [-0,86; -0,20], $p = 0,003$) und Woche 8 (Δ LS-Mean [95 %-KI]: -0,67 [-1,24; -0,11], $p = 0,020$) ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin nachgewiesen werden. Dieser Behandlungsvorteil bleibt während des Studienverlaufs bis zum Studienende auf einem gleichbleibenden, jedoch nicht signifikantem Niveau bestehen (Woche 24 Δ LS-Mean [95 %-KI] -0,56 [-1,60; 0,48], $p = 0,284$). Dies stützt den HbA1c-senkenden Effekt von Dapagliflozin, der auch bereits bei Erwachsenen mit T2DM in den relevanten Zulassungsstudien sowie insbesondere in der DECLARE-TIMI 58 Studie nachgewiesen wurde und sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig erwies. Aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse zwischen den Studien bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen ist davon auszugehen, dass die bei Erwachsenen gezeigten Effekte auf die hier vorliegende Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen übertragbar sind. Aufgrund fehlender Langzeitdaten kann dieser Behandlungsvorteil zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifiziert werden.

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der zu bewertenden Analysepopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 Jahren bis 17 Jahren der Studie D1690C00017 zeigen, dass Dapagliflozin gut verträglich ist. UE jeglichen Grades traten bei 62,5 % der Patienten im Placebo- und bei 75,9 % im Dapagliflozin-Behandlungsarm auf. Es traten keine SUE und schweren UE unter der Behandlung mit Dapagliflozin auf. Die Behandlung mit Dapagliflozin ist, im Einklang mit den Ergebnissen zu Dapagliflozin bei erwachsenen Patienten mit T2DM, sicher und gut verträglich.

Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Dapagliflozin im vorliegenden AWG die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM, basierend auf den von AstraZeneca vorgelegten PK/PD-Daten, attestiert.

In der Gesamtschau sind die Bedingungen für die Übertragung der Evidenz von erwachsenen Patienten mit T2DM auf die pädiatrische Population auf Grundlage eines identischen Wirkmechanismus, eines vergleichbaren Krankheitsbildes, einer vergleichbaren Pathophysiologie, sowie einer vergleichbaren Wirksamkeit (insbesondere hinsichtlich der Blutzuckersenkung) erfüllt, sodass der Evidenzübertrag für die Ableitung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in der vorliegenden Indikation herangezogen werden kann.

Die EMA schlussfolgert hinsichtlich der Übertragbarkeit wie folgt: *“The MAH has justified that there are no significant differences between the paediatric and adult T2DM patients with regards to disease characteristics and pathophysiology, which supports an approval in the paediatric population granted based on extrapolation of efficacy from adults to the paediatric patients in view of similar systemic exposure and PK/PD relationship of dapagliflozin.”*

In Übereinstimmung mit den Aussagen der EMA sind somit aus Sicht von AstraZeneca alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf die pädiatrische Population und somit die Bedingungen für einen Evidenztransfer erfüllt. Mit Dapagliflozin steht für die vulnerable Population der 10- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen mit T2DM eine neue relevante Therapieoption zur Verfügung, die den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf dieser vulnerablen Patientenpopulation decken kann.

Analog zu früheren Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab und Vandetanib ergibt sich aus Sicht von AstraZeneca auf Grundlage des durch die EMA attestierten Evidenztransfers von Erwachsenen mit T2DM auf die hier zu bewertende Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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).

Obgleich der T2DM - mit weniger als 10 % Anteil – eine eher seltene Form des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen darstellt, hat die Erkrankung bedingt durch ein verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten, parallel zum Anstieg der Adipositasprävalenz, weltweit in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen. Auch in Deutschland hat die Zahl der T2DM (neu)erkrankten Kinder und Jugendlichen in den letzten 10 Jahren zugenommen

Das Leitsymptom des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist, in vergleichbarer Weise wie bei erwachsenen Patienten mit T2DM, die Hyperglykämie, ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel. Ursächlich liegt dem hohen Blutzuckerspiegel eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer, durch das Erschöpfen der insulinproduzierenden Betazellen, unzureichenden Insulinsekretion zu Grunde.

Eine Manifestation der Hyperglykämie und somit des T2DM kann während des oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung zu zahlreichen vaskulären Folgekomplikationen führen, wobei diese vor allem die Augen, die Nieren und das Herz betreffen.

Der Krankheitsverlauf des T2DM wird mithilfe des Glukosetoleranzlevels definiert und durch die FPG, die Reaktion auf einen oGTT oder die Bestimmung des HbA1c, dem prozentualen Anteil des an Glukose gebundenen Hämoglobins, ermittelt. Im Falle einer FPG von ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), einem oGTT von ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) oder einem HbA1c von $> 6,5$ % spricht man von einem Diabetes mellitus.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die Zielpopulation Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM. Dapagliflozin ist indiziert als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen T2DM-Arzneimitteln in Ergänzung zu Diät und körperlicher Aktivität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Das Hauptziel der therapeutischen Maßnahmen für die Behandlung eines T2DM ist die langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels gemessen anhand des HbA1c und der Nüchternblutglukose. Der frühe Krankheitsbeginn in Kombination mit dem progressiven Krankheitsverlauf führt zu einem erhöhten Risiko für das frühzeitige Einsetzen von diabetesbedingten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen. Die beschleunigte und aggressive Progression des T2DM bei Kindern und Jugendlichen erfordert neue und wirksame Therapieoptionen. Das empfohlene Therapieziel, definiert durch die in Deutschland gültige S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“, liegt bei einem FPG von < 126 mg/dL und einem HbA1c von < 7 %.

Aktuell ist, trotz einer Vielzahl an zugelassenen Arzneimitteln für erwachsene T2DM-Patienten, die Verfügbarkeit therapeutischer Optionen für die pädiatrische Population stark limitiert. In Deutschland stehen den jungen Patienten derzeit lediglich Insulin, Metformin und der GLP-1-Rezeptor Agonist Liraglutid zur Verfügung.

Für die junge, vulnerable T2DM-Patientenpopulation liegt nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für neue und wirksame Therapieoptionen vor. Zudem ergibt sich durch das häufig ungünstige Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofil und Applikationsform der zugelassenen Therapieoptionen Metformin, Insulin sowie Liraglutid ein insgesamt hoher ungedeckter medizinischer Bedarf einfach zu verabreichende, sichere Behandlungsoptionen. Dieser Bedarf kann durch die einmal tägliche orale Gabe von Dapagliflozin gedeckt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	645–714 [597; 687–618; 819]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3).

Tabelle 1-10: 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	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Kinder im Alter von 10 Jahren und älter mit T2DM	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	645–714 [597; 687–618; 819]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	583,66 € ggf. 799,01 €–1.156,90 € ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Sofern Dapagliflozin als Monotherapie eingesetzt wird, sind keine zusätzlichen Leistungen gemäß Fachinformation durch die GKV zu erbringen und somit belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 583,66 €. Wenn Dapagliflozin zusätzlich zu Insulin, als Teil einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC), gegeben wird, werden zusätzliche GKV-Leistungen notwendig und es ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 799,01 €–1.156,90 €.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Patientenindividuelle Therapie zur Behandlung des T2DM (insb. Metformin und/oder Insulin)	Kinder im Alter von 10 Jahren und älter mit T2DM	<p>Humaninsulin; ggf. Metformin 572,41 €–1.701,18 € ggf. 16,68 €–66,71 €</p> <p>Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin); ggf. Metformin 572,41 €–1.701,18 € ggf. 16,68 €–66,71 €</p> <p>Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (Bolusinsulin) 1.218,46 €–2.347,23 € Humaninsulin (NPH-Insulin) 1.218,46 €–2.347,23 €</p> <p>Liraglutid 1.381,80 €–2.036,30 €</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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).

Im Folgenden werden die Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß Fachinformation von Forxiga® 10 mg Filmtabletten für das Anwendungsgebiet „Typ-2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen“ dargelegt.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

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 (Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR < 25 mL/min nicht empfohlen.

Bei Patienten mit T2DM ist die glukosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin reduziert, wenn die GFR < 45 mL/min beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bleibt sie wahrscheinlich aus. Wenn die GFR unter 45 ml/min fällt, sollte daher bei Patienten mit Diabetes mellitus eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden, falls eine weitere glykämische Kontrolle erforderlich ist (Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

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 (Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)**

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung des T2DM mellitus bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern im Alter von unter 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 (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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