

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten)

AstraZeneca

Modul 3 A

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
bei Kindern und Jugendlichen*

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

Stand: 10.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien der Glukosetoleranz	20
Tabelle 3-2: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Therapie des T2DM bei Erwachsenen und Kindern	28
Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen.....	29
Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen	35
Tabelle 3-5: Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen	38
Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	40
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-13: Berechnung Jahresverbrauch von Humaninsulin für Mädchen und Jungen im Alter von 10–18 Jahren	62
Tabelle 3-14: Berechnung des Jahresverbrauch von Humaninsulin unter Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarfs für Mädchen und Jungen im Alter von 10–18 Jahren	64
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr).....	76
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-21: Übersicht der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	94

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entwicklung des T2DM.....	18
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM.....	22
Abbildung 3-3: Behandlungsschema für T2DM bei Kindern und Jugendlichen.....	25
Abbildung 3-4: Korrigierte Prävalenz des Typ-2-Diabetes nach Geschlecht in der Altersgruppe 11 bis 18 Jahre.....	37
Abbildung 3-5: Adipositasrate nach Alter aus der KiGGS-Basiserhebung (2003–2006; Basiserhebung) sowie der KiGGS-Welle 2 (2014-2017).....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
ADBW	Arbeitsgemeinschaft Diabetes in Baden-Württemberg
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ADOPT	<i>A Diabetes Outcome Progression Trial</i>
AG	Anhydroglucitol
ARB	Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker
AUC	<i>Area under the curve</i>
AWG	Anwendungsgebiet
BVND	Bundesverbandes Niedergelassener Diabetologen e. V.
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
BW	Baden-Württemberg
ca.	Circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel <i>(Committee for Medicinal Products for Human Use)</i>
CYP	Cytochrom
DDG	Deutschen Diabetes Gesellschaft
d. h.	Das heißt
DKA	Diabetische Ketoazidose
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
dL	Deziliter
EPAR	European Public Assessment Report
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen
et. al.	Und andere <i>(et alii)</i>
Etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FFA	Freie Fettsäure <i>(free fatty acid)</i>

Abkürzung	Bedeutung
FPG	Nüchternblutglukose (<i>fasting plasma glucose</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP	<i>Glucagon-like Peptide</i>
GLUT4	Glukosetransporter 4
GmbH	Gesellschaft mit eingeschränkter Haftung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HF	Herzinsuffizienz
HHS	Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
I. E.	Internationale Einheit
IFG	Gestörte Nüchternglukose (<i>impaired fasting glucose</i>)
IGF-1	Insulinartiger Wachstumsfaktor 1 (<i>insulin-like growth factor-1</i>)
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (<i>impaired glucose tolerance</i>)
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
L	Liter
LADA	Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen
LV	Linksventrikulär
MAH	Inhaber der Zulassung (<i>Marketing authorisation holder</i>)

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
Mio.	Million
mL	Milliliter
mmol	Millimol
NGT	Normale Glukosetoleranz
NPG	Nüchternplasmaglukose
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
Nr.	Nummer
NRW	Nordrhein-Westfalen
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PG	Plasmaglukose
P-gp	P-Glykoprotein
p. o.	Per os
PTH	Parathormon
RMP	Risikomanagement Plan
ROS	Reaktive Sauerstoffverbindungen (<i>reactive oxygen species</i>)
s. c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glukose-Cotransporter (<i>sodium dependent glucose transporter</i>)
SoC	<i>Standard of Care</i>
Stk.	Stück
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TODAY	<i>Treatment options for type 2 diabetes in adolescent and youth</i>
u. a.	Unter anderem
UDP	Uridindiphosphat
UGT1A9	Uridindiphosphat-Glukuronosyltransferase 1A9

Abkürzung	Bedeutung
UKPDS	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine Indikationserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga®).

Die Fachinformation von Forxiga® legt fest (1):

„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:

- *als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.*
- *zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“*

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das Anwendungsgebiet (AWG) „Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM)“ die folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

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

- Humaninsulin

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

- Humaninsulin + Metformin
- Humaninsulin allein, bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation

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

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Dazu gibt der G-BA den Hinweis, dass die Optimierung des Humaninsulinregimes als konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder intensiviertere konventionelle Insulintherapie (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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 04.05.2021 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA u. a. zum Thema zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen“ stattgefunden (Vorgangsnummer: 2021-B-046, (2)). Gemäß der finalen Niederschrift zu diesem Gespräch hat der G-BA die im Abschnitt 3.1.1 genannte zVT festgelegt.

Hinsichtlich der Behandlungsoptionen für Kinder und Jugendliche mit T2DM steht dieser vulnerablen Population nur eine begrenzte Auswahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die grundlegenden Therapieprinzipien sind denen von erwachsenen T2DM-Patienten sehr nahe, jedoch mit erheblich weniger zugelassenen Therapieoptionen sowie einem verstärkten Fokus auf diätischen, bewegungsorientierten sowie familienzentrierten Betreuungsansätzen. Gemäß den deutschen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), die eine glykämische Kontrolle anhand der Nüchternblutglukose von < 126 mg/dL und einem glykierten Hämoglobin (HbA1c) von < 7 % anstrebt, ist Metformin als Mittel der ersten Wahl bei Initiierung einer antidiabetischen Therapie anzuwenden. Im Vergleich zur erwachsenen Population ist das Ansprechen auf die Metformin-Einnahme jedoch wesentlich schlechter. Daten aus der TODAY (*Treatment options for type 2 diabetes in adolescent and youth*)-Studie mit pädiatrischen T2DM-Patienten zeigen, dass ca. die Hälfte der eingeschlossenen Studienteilnehmer auf die Gabe von Metformin nicht ansprachen. Daneben kann es bei Einnahme von Metformin auch zu gastrointestinaler Unverträglichkeit kommen, die sich durch Übelkeit/Magendruck, Blähungen oder Durchfall äußert.

Insulin soll als initiale Therapie nur eingesetzt werden, wenn ein HbA1c $> 8,5$ % bis 9 % oder klare Anzeichen eines absoluten Insulinmangels vorliegen (Ketonurie, Ketoazidose) sowie die Differenzialdiagnose (Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) oder T2DM) noch unklar ist. Die Applikation von Insulin erfolgt dabei als subkutane (s. c.) Injektion. Diese Art der Therapie bei Kindern und Jugendlichen bringt entsprechende Probleme und Einschränkungen bei der Behandlung mit sich, da die Injektionen per se schmerzhaft sein können sowie eine Gewichtszunahme begünstigen. Zudem können Nebenwirkungen in Form von schweren Hypoglykämien auftreten. Neben Metformin und Insulin besitzt der Wirkstoff Liraglutid, *Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Rezeptor Agonist*, seit August 2019 für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren eine Zulassung.

Der Stellenwert von Liraglutid in der Versorgungslandschaft ist momentan nicht abschließend bewertbar, sodass es aktuell nicht Teil der vom G-BA genannten zVT ist. Die AstraZeneca GmbH ist der Ansicht, dass auch Liraglutid als Teil einer patientenindividuellen Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen infrage kommt. 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.

AstraZeneca stimmt generell der Festlegung der zVT des G-BA hinsichtlich der verfügbaren Therapieoptionen zu. Aus Sicht von AstraZeneca bedarf es jedoch keiner Aufteilung der Patientenpopulation in die drei Teilpopulationen, da im vorliegenden AWG, der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM, nur eine limitierte Auswahl an zugelassenen Wirkstoffen zur Verfügung steht. Hierzu zählen insbesondere Metformin und Insulin, deren Einsatz patientenindividuell, in Abhängigkeit von der Erkrankungs- und folglich Therapiesituation, in Form von Metformin oder Insulin, alleiniger Insulingabe bei Metformin-Unverträglichkeit, Kontraindikation oder unzureichender Wirksamkeit, oder Insulin ± Metformin als Kombinationstherapie erfolgt. Bei Patienten, die unzureichend kontrolliert sind, kann Insulin zweckmäßig 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt wird.

Aus Sicht von AstraZeneca ist durch die limitierten verfügbaren Therapieoptionen und dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf stets von einer patientenindividuellen Therapie auszugehen, die zur Therapieinitiierung stets alle verfügbaren Therapieoptionen umfassen sollte, um die Patienten ausreichend therapieren zu können. Dies steht im Gegensatz zur vorgenommenen Unterteilung der Patientenpopulation durch den G-BA.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin sowie zu den Wirkstoffen der zVT Humaninsulin und Metformin wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen (1, 3, 4).

Darüber hinaus wurden die Informationen aus dem Beratungsantrag sowie der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA von Dapagliflozin herangezogen (2). Weitere Informationen stammen aus den im vorliegenden Anwendungsgebiet gültigen Leitlinien (5-7) sowie aus dem Beschluss und den Tragenden Gründen zur Arzneimittel-Nutzenbewertung des G-BA von Insulin degludec (8).

Weiterführende Literatur wurde durch Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert und Informationen daraus extrahiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. *"Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)"*. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung (2021-B-046) - Dapagliflozin zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen"*. 2021.
3. Hexal AG. *"Metformin HEXAL® (Stand: August 2017)"*. 2017.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Insuman® Rapid 40 I.E./ml Durchstechflasche; Insuman® Rapid 100 I.E./ml Durchstechflasche (Stand: Juli 2020)"*. 2020.
5. American Diabetes Association (ADA). *"2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018"*. Diabetes Care. 2018;41 (Suppl 1):S13-S27.
6. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *"S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"*. 2015.
7. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents"*. Pediatric Diabetes. 2014;15 Suppl 20:257-269.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)"*. 2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Mehr als 90 % der Fälle sind vom Typ-1, wobei jährlich auch immer mehr Kinder am Typ 2 erkranken (1). Da der T2DM vornehmlich im Erwachsenenalter auftritt, wurde diese Form des Diabetes ursprünglich als „Altersdiabetes“ bezeichnet. Durch ein verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten kam es innerhalb der letzten 20 Jahre weltweit zu einem Anstieg an übergewichtigen und adipösen Kindern und parallel zu einer Zunahme der T2DM-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Auch in Deutschland hat in den letzten 10 Jahren die Zahl der T2DM (neu)erkrankten Kinder und Jugendlichen zugenommen (2).

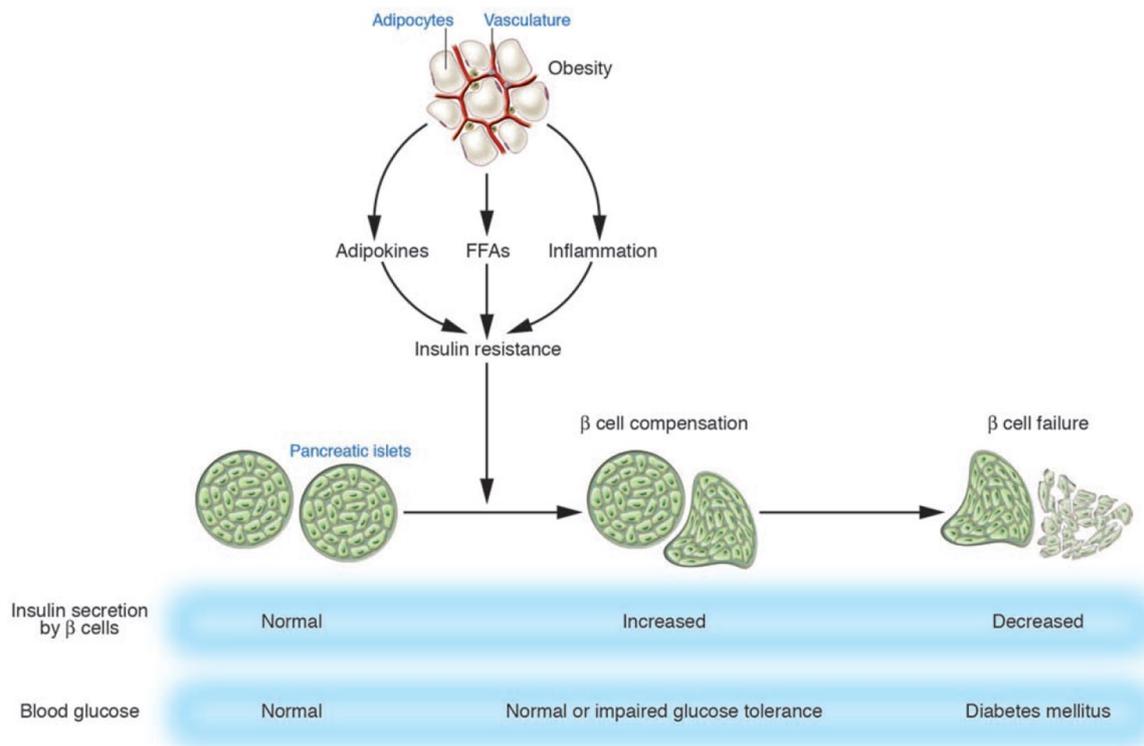
Die Hyperglykämie, ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel, ist das Leitsymptom des T2DM. Ursächlich liegt dem hohen Blutzuckerspiegel eine gesteigerte Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer, durch das Erschöpfen der insulinproduzierenden Betazellen, unzureichenden Insulinsekretion zu Grunde. Eine Manifestation der Hyperglykämie und somit des T2DM kann während des oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung zu zahlreichen vaskulären Funktionsstörungen führen, wobei diese vor allem die Augen, die Nieren und das Herz betreffen.

Risikofaktoren und Pathophysiologie

Die Entwicklung der Insulinresistenz sowie die verminderte Insulinsekretion bis hin zu einem manifestierten T2DM kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen durch ein breites Spektrum an Risikofaktoren hervorgerufen bzw. begünstigt werden. Unter anderem spielt der individuelle Lebensstil eine entscheidende Rolle. Bewegungsmangel in Kombination mit einer hyperkalorischen, stark zuckerhaltigen Ernährung gehen oftmals mit Übergewicht und Adipositas einher. Eine Querschnittsanalyse aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) zeigt, dass die Bewegungsempfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lediglich 22,4 % der Mädchen und 29,4 % der Jungen im Alter von 3-17 Jahren erreichen (3). In diesem Zusammenhang zeigt die KiGGS-Analyse, im Vergleich zu Erhebungen aus den 1990er Jahren, eine Zunahme der Prävalenz übergewichtiger Kinder und Jugendlicher sowie eine Verdopplung der Anzahl adipöser Kinder und Jugendlicher (4).

Ein im Kindesalter erworbenes hohes Körpergewicht bis hin zur Adipositas stellt den Hauptrisikofaktor für eine T2DM-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar (5). Zusätzlich können genetische sowie umweltbedingte Faktoren eine Rolle spielen. Neben einer positiven Familienanamnese für Diabetes, insbesondere das Vorliegen von T2DM bei Verwandten 1. und 2. Grades, kann sowohl die ethnische Zugehörigkeit als auch das weibliche Geschlecht das Risiko für eine T2DM-Erkrankung erhöhen (5). Ferner wird ein T2DM durch klinische Anzeichen, die mit einer Insulinresistenz assoziiert sind, begünstigt – dazu zählt das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS), die Hauterkrankung Acanthosis nigricans sowie das Metabolische Syndrom, welches eine Gruppe von Erkrankungen, darunter Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz, umfasst (1). Unlängst wurden weitere Parameter, u. a. während der frühkindlichen Entwicklung, identifiziert, welche die Entstehung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen begünstigen. Dazu zählt die Ausprägung eines Gestationsdiabetes, ein niedriges Geburtsgewicht, eine schnelle Gewichtszunahme nach der Geburt sowie die Art der Körperfettansammlung nach der Geburt (6, 7). Zudem wird der pädiatrische T2DM durch hormonelle Schwankungen während der Adoleszenz, insbesondere während der Pubertät, getriggert. In dieser Phase fördern zum einen die Zunahme von Wachstumshormonen, z. B. des Hormons *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), und zum anderen die Anreicherung von Sexualhormonen die Insulinresistenz und können damit die Vorstufe zum Diabetes mellitus hervorrufen (8, 9).

Die Pathogenese des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit jener im Erwachsenenalter. Im Wesentlichen liegt dem T2DM eine Insulinresistenz der peripheren Organe in Verbindung mit einer unzureichenden Insulinsekretion durch die Funktionsstörung der Betazellen zu Grunde. Zusätzlich bewirkt der daraus resultierende Insulinmangel eine exzessive hepatische Glukoseproduktion und damit verbunden einen hohen Nüchternblutglukosespiegel (*fasting plasma glucose*, FPG), welcher das Risiko von Hyperglykämien erhöht. Eine Insulinresistenz kann durch diverse Faktoren hervorgerufen oder verstärkt werden (Abbildung 3-1). Maßgeblich ist dabei die gestörte oder verminderte Signalkaskade, die über die Bindung von Insulin an die Insulinrezeptoren auf der Oberfläche von z. B. Muskel- oder Fettzellen initiiert wird. Die Bindung des Insulins an den Rezeptor vermittelt eine intrazelluläre Signalweiterleitung und bewirkt unter anderem die Lokalisation des Glukosetransporters 4 (GLUT4) an die Zellmembran, welcher die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Muskel- bzw. Fettzellen ermöglicht. Der Adipositas wird eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz zugesprochen, wobei insbesondere die Ausbildung von abdominalen Fettdepots sowie die Fettablagerung an Leber- und Muskelgewebe von primärer Bedeutung sind (10, 11). Die mit Adipositas verbundene Insulinresistenz wird durch Adipokine, freie Fettsäuren (*free fatty acid*, FFA) und chronische Entzündungen im Fettgewebe induziert. Die hohen Konzentrationen an freien Fettsäuren, die mit der Adipositas einhergehen, inhibieren kritische Schritte des Insulinsignalweges und damit assoziiert die Membranlokalisation von GLUT4. Sezernierte Botenstoffe wie z. B. Leptin, Adiponektin und Resistin beeinflussen die Insulinsensitivität zusätzlich (12-14).



Quelle: (15)

Abbildung 3-1: Entwicklung des T2DM

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Überdies sind Übergewicht und Adipositas mit kontinuierlich erhöhten Entzündungsparametern verbunden, welche durch die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 6 (IL-6) deutlich wird. Beide tragen durch verschiedene Prozesse zur Insulinresistenz bei. Während IL-6 den Glukosemetabolismus beeinflusst, wirkt TNF- α , neben seiner immunmodulatorischen Funktion, störend auf die Insulinsignalkaskade und kann damit die Insulinresistenz verstärken (14, 16-18).

Durch die insulinresistenzbedingte verminderte Glukoseaufnahme der peripheren Organe steigt der Blutzuckerspiegel an. Um dem entgegenzuwirken wird die Insulinsekretionskapazität der Betazellen erhöht (Abbildung 3-1). Zunächst kann das erhöhte Sekretionsvolumen durch die Betazellen gewährleistet werden, jedoch setzt in Folge der stetig hohen Sekretionsanpassung im weiteren Verlauf eine pathologische Funktionsstörung ein, die zu einer reduzierten Insulinproduktion und dem Rückgang der Betazell-Masse führt. Zum einen kann der fortschreitende Verlust der Betazellfunktion durch eine genetische Disposition determiniert sein, zum anderen wird angenommen, dass der erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren sowie die, durch eine chronische Stimulation der Betazellen, ausgelöste Stressreaktion, apoptotische Prozesse hervorruft und damit den Betazellrückgang begünstigt.

Zusätzlich bedingt die chronische Exposition gegenüber hohen Glukosekonzentrationen die Schädigung der insulinproduzierenden Betazellen (Glukotoxizität).

Durch die vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (*reactive oxygen species*, ROS) in Verbindung mit hohen Glukosekonzentrationen in den Betazellen werden verschiedene zelluläre Prozesse, die an der Insulinproduktion und -sekretion beteiligt sind, beeinträchtigt (19, 20). Die Abnahme der Betazellfunktion steht in engem Zusammenhang mit der Progression des T2DM, zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Funktion häufig bereits um 80 % reduziert (21, 22).

Verglichen mit erwachsenen T2DM-Patienten, verläuft die Progression des T2DM bei Kindern und Jugendlichen aggressiver und schneller (23). Zum einen wird dies durch den jährlichen Betazellrückgang begründet, der im Vergleich zu Erwachsenen bei jungen T2DM-Patienten um das Doppelte erhöht ist. Zum anderen liegt das mediane Alter bei Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM bei 13,5 Jahren (24). Somit führt der frühe Krankheitsbeginn in Kombination mit dem progressiven Krankheitsverlauf zu einem höheren Risiko für das frühzeitige Einsetzen sowie längere Bestehen von diabetesbedingten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen.

Symptomatik

Der T2DM verläuft bei Kindern und Jugendlichen anfangs oft asymptomatisch. Etwa ein Drittel der T2DM-Patienten im Kindes- und Jugendalter weisen keine Symptome auf und ihre Diagnose wird oft zufällig gestellt. Die verbleibenden zwei Drittel zeigen die typischen Symptome wie z. B. Bluthochdruck, Polydipsie sowie Polyurie (25). Zudem leiden zum Zeitpunkt der Diagnose ~ 10 % der Kinder und Jugendlichen an einer Diabetischen Ketoazidose (DKA), welche durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel (> 200 mg/dL), einem Blutbicarbonatspiegel < 15 mmol/L, einem pH-Wert im Blut < 7,3 sowie durch eine Ketose oder Ketonurie gekennzeichnet ist. In seltenen Fällen, ca. 2 %, tritt bei jungen T2DM-Erkrankten das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) auf, welches durch eine stark ausgeprägte Hyperglykämie (Glukosewert > 200 mg/dL), Hyperosmolalität und eine schwere Dehydratation sowie lediglich leichter Ketonämie und Azidose gekennzeichnet ist. Die Patienten leiden an Schläfrigkeit, Polyurie, Polydipsie sowie häufig auch an neurologischen Folgeerscheinungen wie z. B. Verwirrung und Desorientierung bis hin zu Benommenheit (26, 27). Sowohl bei der DKA und auch beim HHS handelt es sich um Stoffwechselentgleisungen, die durch Insulinmangel ausgelöst werden. Beide Formen stellen schwere akute Komplikationen des T2DM dar und sind, sollten sie nicht rechtzeitig erkannt und therapiert werden, mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert (28). Im Vergleich zur DKA, besitzt das HHS mit 10-20 %, eine um das 10-fach erhöhte Mortalitätsrate (29).

Diagnostik und Krankheitsverlauf

Vor der Manifestation einer T2DM-Erkrankung durchläuft der Patient eine Vorstufe des Diabetes, den sogenannten Prädiabetes. Dieser ist bereits durch erhöhte Nüchternplasmaglukose und/oder durch erhöhte postprandiale Plasmaglukose gekennzeichnet. Der Krankheitsverlauf des T2DM wird mithilfe des Glukosetoleranzlevels definiert und durch die Nüchternplasmaglukose (NPG), die Reaktion auf einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT, 2-h-Plasmaglukose) oder die Bestimmung des HbA1c, dem prozentualen Anteil des an Glukose gebundenen Hämoglobins, ermittelt (Tabelle 3-1).

Der HbA1c und der NPG werden mithilfe einer Blutprobe bestimmt. Sowohl die Messung der NPG als auch der OGTT erfordern eine vorherige 8-12-stündige Fastenperiode und verwenden venöses Blutplasma. Für die Messung der Plasmaglukose durch den OGTT, den sogenannten Zuckerbelastungstest, werden zwei Blutproben benötigt. Die Blutentnahmen erfolgen vor (Zeitpunkt 0) und 120 Minuten (Zeitpunkt 1) nachdem der Patient eine definierte Menge an Glukoselösung zu sich genommen hat.

Die Glukosetoleranz wird in drei Kategorien unterteilt:

- Normale Glukosetoleranz (NGT)
- Gestörte Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT)
- Diabetes mellitus

Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien der Glukosetoleranz

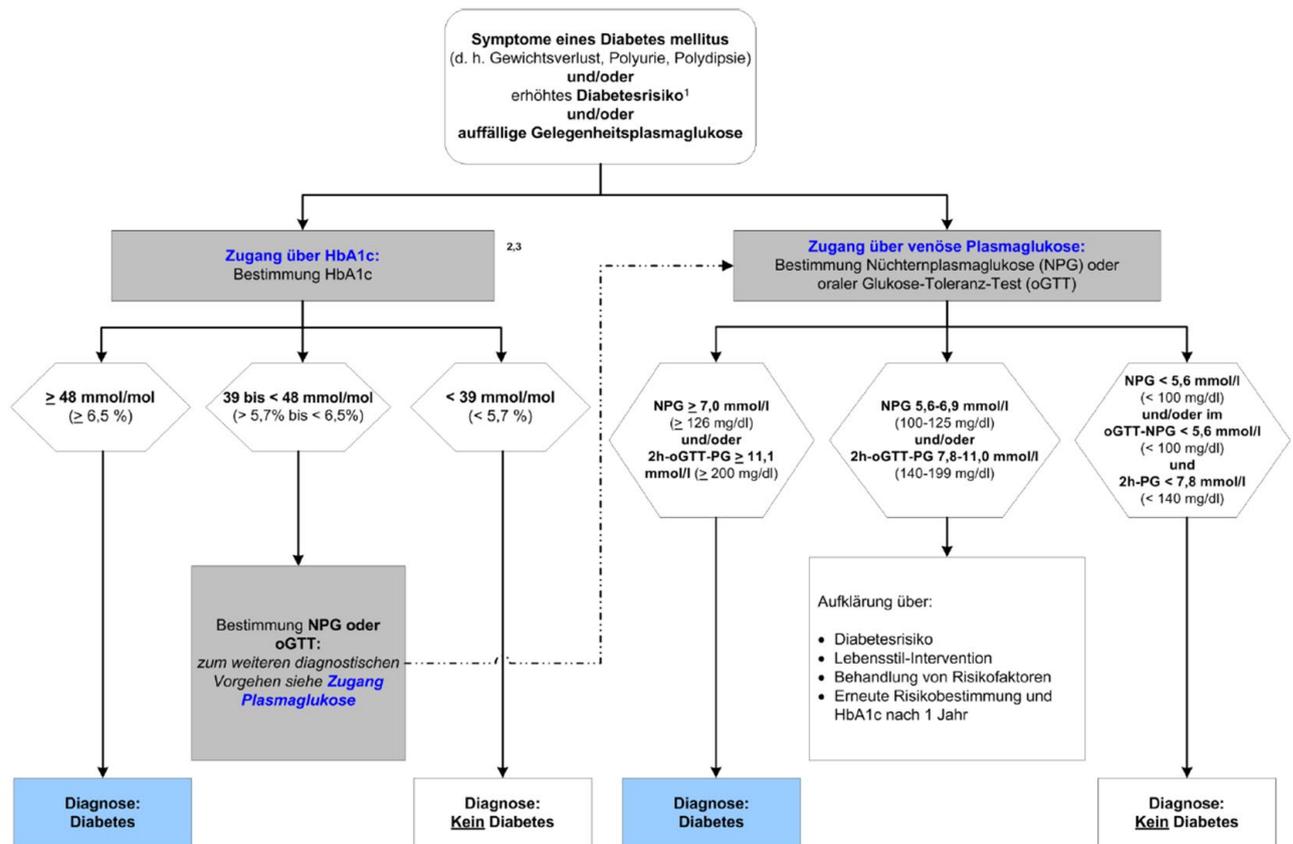
	Normale Glukosetoleranz	Gestörte Glukosetoleranz (Prädiabetes)	Diabetes mellitus
Nüchternplasmaglukose	< 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L)	100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L)
2-h-Plasmaglukose / OGTT	< 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)	140–199 mg/dL (7,8 – 11,1 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L)
HbA1c	< 5,6 %	5,7–6,4 %	> 6,5 %
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (30)			

Eine Nüchternglukose von < 100 mg/dL, eine Plasmaglukose zwei Stunden nach oraler Glukosegabe von < 140 mg/dL sowie ein HbA1c von < 5,6 % definiert eine normale Glukosetoleranz. Eine IGT besteht hingegen bei einer Nüchternglukose von 100–125 mg/dL, genauer definiert als gestörte Nüchternglukose (*impaired fasting glucose*, IFG), bei einer 2-h-Plasmaglukose von 140 – 199 mg/dL oder bei einem HbA1c von 5,7–6,4 %.

Das Diagnostizieren dieser Vorstadien ist von entscheidender Bedeutung, da Folgeerkrankungen bereits durch Prädiabetes begünstigt werden und Lebensstilveränderungen sowie Ernährungsmodifikationen in dieser Phase den Progress des T2DM eindämmen bzw. präventiv entgegenwirken können. Übersteigen die Parameter der Glukosetoleranz jedoch die Grenzwerte des Prädiabetes, spricht man von einem Diabetes mellitus.

Die Kriterien für eine T2DM-Diagnose bei Kindern und Jugendlichen entsprechen denen bei Erwachsenen (1). Die national geltende Versorgungsleitlinie empfiehlt für übergewichtige oder adipöse Kinder und Jugendliche, die darüber hinaus mindestens zwei weiteren Risikofaktoren ausgesetzt sind, regelmäßige ärztliche Untersuchungen, um einen eventuellen T2DM frühestmöglich zu diagnostizieren und diesem durch Ernährungsmaßnahmen oder medikamentösen Maßnahmen möglichst früh entgegenwirken zu können. Ein Diabetesverdacht besteht, gemäß der Leitlinie für Erwachsene (Abbildung 3-2), bei Vorliegen von „Symptomen eines Diabetes mellitus (d. h. Polyurie, Polydipsie) und/oder erhöhtem Diabetesrisiko und/oder auffälliger Gelegenheitsplasmaglukose“ (30).

Die Diagnosestellung erfolgt gestaffelt (Tabelle 3-1) und kann zum einen über den HbA1c und zum anderen über die venöse Plasmaglukose erfolgen (Abbildung 3-2). Der HbA1c ist ein Langzeit-Blutzuckerwert, der die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der letzten 8 – 12 Wochen beschreibt und bei regelmäßiger Messung eine mittel- bis langfristige Kontrolle bzw. Einstellung des Blutzuckerspiegels ermöglicht. Das Monitoring und die damit verbundene optimierte Blutzuckerkontrolle ist ein maßgeblicher Bestandteil der T2DM-Therapie, insbesondere zur Vermeidung von diabetesassoziierten vaskulären Folgeerkrankungen. In diesem Zusammenhang ist der HbA1c vom G-BA bei T1DM als valides Surrogat für das Auftreten von mikrovaskulären Folgekomplikationen wie z. B. Retinopathien und Nephropathien akzeptiert. Die Analyse der venösen Plasmaglukose erfolgt mittels OGTT oder NPG-Messung. Zusätzlich zu ihrer diagnostischen Verwendung, fungieren diese etablierten und weltweit anerkannten Laborparameter als Standard für die Überwachung täglicher Schwankungen aber auch für die langfristige Kontrolle des Blutzuckerspiegels.



Quelle: (31)

Abbildung 3-2: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM

¹Erhebung durch Fragebögen; ²bei Diabetessymptomen sofortige Glukosemessungen; ³wenn eine Verfälschung des HbA1c-Wertes zu erwarten ist, primäre Diagnose durch Glukosemessung

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die pädiatrische Versorgungsleitlinie empfiehlt unterstützend zur Abgrenzung des T2DM zum T1DM weitere klinische Laborparameter wie z. B. die Untersuchung auf diabetesspezifische Autoantikörper sowie die Bestimmung des C-Peptids, welcher Aufschluss über die Funktionsfähigkeit der Betazellen gibt.

Folgeerkrankungen und Einfluss auf die Lebensqualität

Analog zur Erwachsenenpopulation, weisen Kinder und Jugendliche, die einen T2DM entwickeln, klinisch charakteristische Merkmale, wie z. B. Bluthochdruck oder eine Fettstoffwechselstörung (Dyslipidämie) auf. Jedoch scheint es bei heranwachsenden, im Vergleich zu älteren, T2DM-Patienten zu einer beschleunigten Entwicklung von vaskulären Komorbiditäten zu kommen, die meist schon innerhalb der ersten 5 Jahre im Krankheitsverlauf auftreten (32). In Verbindung mit dem frühen Erkrankungsbeginn, der dementsprechend langen Krankheitsdauer und der rapiden Progression birgt eine T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen ein stark erhöhtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen.

Dabei kommt es häufig zur Schädigung der Nierenfunktion in Form von Mikroalbuminurie und Nephropathien, welche unter anderem ursächlich für eine sich entwickelnde chronische Nierenerkrankung sein können. Weiterhin treten bereits im Kindes- und Jugendalter in Verbindung mit T2DM ophthalmologische Komplikationen auf. Dazu zählt die diabetische Retinopathie, eine der häufigsten diabetesbedingten Augenkomplikationen, die unbehandelt zu einer starken Beeinträchtigung des Sehvermögens bzw. zur Erblindung führen kann.

Die Ergebnisse der TODAY-Studie, mit 699 T2DM-Patienten im Alter von 10–17 Jahren, belegen eine Prävalenz für Retinopathien der pädiatrischen Patienten von 13,7 % bei einer durchschnittlichen T2DM Erkrankungsdauer von 4,9 Jahren. Die Studiendaten zeigen zudem, dass das Auftreten von Retinopathien durch das Alter, die Dauer der Erkrankung sowie durch den HbA1c beeinflusst werden kann. Ferner untersuchte die TODAY-Studie kardiovaskuläre Folgekomplikationen einer T2DM-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Insbesondere Anomalien wie z. B. eine erhöhte linksventrikuläre (LV) Wanddicke, eine abnorme LV-Struktur sowie eine erhöhte arterielle Steifigkeit der Aorta wurden bei den jungen Patienten nachgewiesen und stellen Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Diese klinischen Faktoren erhöhen das Risiko für Folgekomplikationen im Erwachsenenalter. So treten bei einem signifikanten Anteil von T2DM-Patienten, deren Krankheit im Jugendalter begonnen hat, bereits im Alter von 40 Jahren Ereignisse wie z. B. die Koronare Herzkrankheit (12,6 %), Schlaganfälle (4,3 %) oder sogar Tod (11,0 %) auf (24, 33-36). Zudem weisen die Ergebnisse der Studie auf die Bedeutsamkeit des HbA1c für die Ausprägung des Komplikationsrisikos hin. Der Baseline-HbA1c war sowohl mit einer höheren LV-Masse als auch mit einer erhöhten relativen Wanddicke assoziiert (35). Eine Studie von Gu et al. (2018) mit erwachsenen T2DM-Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) belegt, dass ein höherer HbA1c mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie mit einem Anstieg der HF-bedingten Hospitalisierung assoziiert ist (37). Des Weiteren konnte in einer Studie der *UK Prospective Diabetes Study Group* (UKPDS) mit erwachsenen Diabetes-Patienten gezeigt werden, dass die Senkung des Blutzuckerspiegels zu einer Reduzierung der mikrovaskulären Komplikationen führt (38). Folglich kann die glykämische Kontrolle mit Hilfe des HbA1c die Ausbildung von kardiovaskulären Ereignissen und Folgeerkrankungen positiv beeinflussen und damit für die Therapie von T2DM-Patienten als ein prädiktiver Indikator angesehen werden.

Neben körperlichen Begleit- und Folgeerkrankungen geht eine T2DM-Diagnose im Kindes- und Jugendalter häufig mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität bis hin zu psychiatrischen Störungen einher. Eine retrospektive Studie mit pädiatrischen T2DM-Patienten zeigte, dass bei 19 % der jungen Patienten eine neuropsychiatrische Erkrankung, darunter Depression, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Schizophrenie, bipolare Störung oder neurologische Entwicklungsstörungen, vorlag (39). Analysen aus der TODAY-Studie ergaben zudem, dass 14,8 % der Studienteilnehmer an klinischen Depressionen litten und 30 % der Patienten eine Binge-Eating-Störung, eine schwere Form der Essstörung, entwickelten (40). Dies verdeutlicht, dass die chronische Erkrankung des T2DM eine erhebliche psychische Belastung für Kinder und Jugendliche darstellen kann. Häufig betrifft dies nicht ausschließlich die erkrankten Kinder, sondern auch deren Eltern.

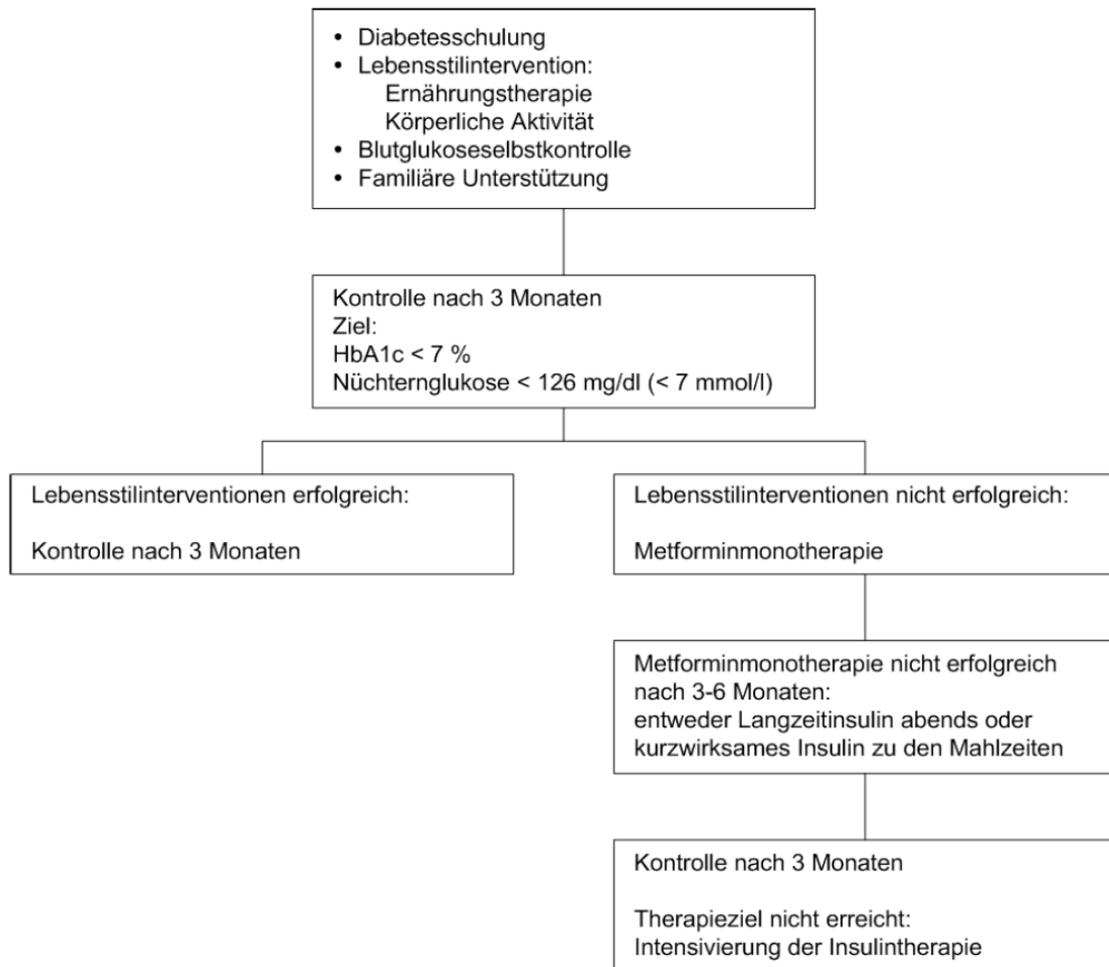
Eine T2DM-Diagnose bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen erfordert initial eine weitreichende Veränderung alltäglicher familiärer Abläufe und damit einhergehend eine grundlegende Umstellung des Lebensstils. Das bedeutet primär eine Änderung der Essgewohnheiten sowie eine Erhöhung der körperlichen Aktivität. Diese Lebensstilmodifikationen erfordern eine hohe Therapiemotivation und beeinflussen die Lebensqualität der jungen Patienten in einem erheblichen Ausmaß. Zusätzlich obliegt einer manifestierten T2DM-Erkrankung auch die Verantwortung für die tägliche Therapie in Form von regelmäßigem Monitoring des Blutzuckerspiegels sowie die tägliche Anwendung von Antidiabetika, ggf. die tägliche subkutane Injektion von Insulin. Die Umsetzung dieser täglichen Routine erfordert dabei sowohl von den erkrankten Kindern als auch von den Eltern ein hohes Maß an Motivation und Disziplin. Eltern jüngerer Kinder müssen dabei auf die Einhaltung der Kontrollmessungen und die Anwendung der Therapie achten bzw. die Kinder in der Durchführung anleiten und unterstützen. Für schulpflichtige Kinder und Jugendliche, die nicht ganztägig in der elterlichen Betreuung sind, bedeutet dies ein hohes Maß an Bewusstsein für ihre Erkrankung sowie eigenverantwortliches Handeln, z. B. durch Blutzuckerkontrolle oder Insulinapplikation während der Unterrichtsstunde.

Insbesondere junge, übergewichtige T2DM-Patienten entwickeln aufgrund ihrer Adipositas, die krankheitsbedingt aber auch mit einer Insulin-Therapie assoziiert sein kann sowie durch das selbstständige, regelmäßige Monitoring und die Therapiepflicht, ein Schamgefühl und/oder laufen Gefahr in ihrem schulischen Umfeld ausgegrenzt zu werden. Sowohl im Kindesalter aber auch besonders in der Pubertät haben Heranwachsende ein gesteigertes Bedürfnis nach privaten Treffen und Freizeitaktivitäten mit Freunden. In dieser Zeit des „Erwachsenwerdens“ und der damit verbundenen gesteigerten Teilnahme am gesellschaftlichen Leben werden die erkrankungs- und therapiebedingten Einschränkungen als besonders störend empfunden. Sie können bei den betroffenen T2DM-Patienten Frustration sowie familiäre Konflikte auslösen und in der Folge zu einer Abnahme der Therapieadhärenz führen.

Therapie der Erkrankung

Das zentrale Therapieziel bei der Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist die Senkung des Blutzuckerspiegels. Dabei sollen gemäß der Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ folgende Werte angestrebt werden:

- Nüchternplasmaglukose < 126 mg/dL (< 7 mmol/L)
- HbA1c < 7 %



Quelle: (1)

Abbildung 3-3: Behandlungsschema für T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Diese Therapieziele sollen zunächst mit nicht-medikamentösen Maßnahmen in Form von Schulungen und Lebensstilmodifikationen erreicht werden. Ein großer Teil der Kinder mit T2DM präsentiert sich typischerweise übergewichtig oder adipös (41). Eine Gewichtsreduktion bzw. eine Senkung von abdominalen Fettdepots kann sich positiv auf die Insulinsensitivität auswirken und ist daher ein wichtiges Zielkriterium der initialen therapeutischen Maßnahmen. Dementsprechend empfiehlt die nationale Versorgungsleitlinie eine Diabetesschulung, integriert in ein strukturiertes Adipositas-Programm, mit darin eingeschlossener Ernährungsberatung und einer Anleitung zu körperlicher Aktivität. Dabei verspricht insbesondere die kombinierte Methodik aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltensmodifikationen, eingebettet in eine familienorientierte Therapie, langfristige Erfolge bei der Reduktion des Körpergewichts sowie der damit assoziierten Insulinresistenz von jungen adipösen Heranwachsenden.

Zielführend ist hierbei, sowohl bei den betroffenen Kindern als auch bei ihren Eltern, das Bewusstsein für eine abwechslungsreiche und ausgewogene Kost mit gemeinsam eingenommenen Mahlzeiten sowie für vielfältige Bewegungsaktivitäten und Vermeidung unnötiger Sitzzeiten (z. B. vor dem Fernseher, Computer oder Handy) zu schaffen (42). Zudem wird durch die Betreuungsmaßnahmen die Kompetenz der Jugendlichen und deren Familien im Umgang mit dem Diabetes gefördert sowie Eigenverantwortung und Selbstmanagement geschult (1). Darüber hinaus empfiehlt die Versorgungsleitlinie den jungen T2DM-Patienten eine regelmäßige Selbstmessung des Blutglukosewertes, um kurzfristige Schwankungen der Glukosekonzentration zu identifizieren und potenzielle Hyper- und Hypoglykämien zu vermeiden.

Sind die zuvor beschriebenen Lebensstilinterventionen zur Senkung des Blutzuckerspiegels nicht erfolgreich, stehen der pädiatrischen T2DM-Population aktuell nur wenige zugelassene Antidiabetika für die medikamentöse Therapie zur Verfügung. Bei einem initialen HbA1c $\geq 9\%$ oder einer spontanen Hyperglykämie ≥ 250 mg/dL und bei Anzeichen eines absoluten Insulinmangels (Ketonurie, Ketoazidose) wird Insulin als Mittel der ersten Wahl empfohlen. In allen anderen Fällen sollte eine Therapie mit Metformin begonnen werden (1). Zudem ist der Wirkstoff Liraglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren zugelassen. Diese medikamentöse Therapieoption hat sich bislang jedoch nicht in der Versorgungslandschaft etabliert. Auf die einzelnen im AWG zugelassenen Arzneimittel wird im Abschnitt 3.2.2 detaillierter eingegangen.

Aus Sicht von AstraZeneca steht aufgrund der limitierten Verfügbarkeit an Therapieoptionen für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen und dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf ein patientenindividuellen Therapieansatz im Vordergrund. Dazu ist es notwendig, dass dem vulnerablen Patientenkollektiv stets alle Therapieoptionen zur Verfügung stehen und patientenindividuell eingesetzt werden können.

Zielpopulation

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 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Hauptziel der therapeutischen Maßnahmen für die Behandlung eines T2DM ist die langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels gemessen anhand des HbA1c und Nüchtern-Blutglukose. Insbesondere die beschleunigte und aggressive Progression des T2DM bei Kindern und Jugendlichen erfordert effiziente Therapieoptionen.

Der HbA1c stellt einen wichtigen prognostischen Parameter hinsichtlich der Vermeidung späterer mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen dar. Studien mit erwachsenen als auch mit jugendlichen T2DM-Patienten belegen eine Assoziation der glykämischen Kontrolle mit Hilfe des HbA1c mit der Ausprägung des Komplikationsrisikos, insbesondere von kardiovaskulären Folgeerkrankungen (35, 37). Ferner untersuchte eine randomisierte Studie der UKPDS über einen Zeitraum von 10 Jahren die Auswirkungen einer strikten Stoffwechselkontrolle auf diabetische Folgeerkrankungen an über 5000 Patienten mit T2DM. Die Datenlage zeigte bei einer mittleren HbA1c-Senkung von 7,9 % auf 7 % in der Folge eine 25 %-ige Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse. Darüber hinaus resultierte aus der verbesserten Blutzuckerkontrolle eine signifikante Risikoreduktion für makrovaskuläre Komplikationen sowie eine geringere Mortalitätsrate (43) Diese bei Erwachsenen gewonnenen Ergebnisse sind wahrscheinlich auf Jugendliche mit T2DM übertragbar.

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 % (1). Sowohl für erwachsene als auch für junge heranwachsende T2DM-Patienten wird initial eine Basistherapie empfohlen. Im Rahmen dieser Behandlungsform erhält der Patient Schulungen zur Anpassung des eigenen Lebensstils. Thematisch liegt der Fokus auf Ernährungsberatung und diätischer Umstellung sowie auf Anleitungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Speziell die pädiatrische Patientenpopulation benötigt für die Umsetzung dieser therapiebedingten Lebensstilmodifikationen die familiäre Unterstützung durch die Eltern bzw. einen multidisziplinären Betreuungsansatz unter Einbeziehung der Schulen. Wird nach 3-6 Monaten das individuelle Ziel bzgl. der Senkung des HbA1c nicht erreicht, ist zusätzlich zur Basistherapie eine Behandlung mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorgesehen (1).

Obgleich der T2DM - mit weniger als 10 % Anteil – eine eher seltene Form des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen darstellt, hat er, parallel zum Anstieg der Adipositasprävalenz, in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen.

Dennoch zeigt die medikamentöse Versorgungssituation in Deutschland einerseits eine Ungleichverteilung der zugelassenen Antidiabetika zwischen erwachsenen und jungen T2DM-Patienten und offenbart andererseits den Bedarf an neuartigen und vor allem wirksamen bzw. nebenwirkungsarmen Optionen (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Therapie des T2DM bei Erwachsenen und Kindern

Kinder^a	Erwachsene^a
<p>Biguanide Metformin</p> <p>Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec</p> <p>GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika) Liraglutid</p>	<p>Biguanide Metformin</p> <p>Insulinanaloga Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec</p> <p>GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika) Liraglutid Insulin degludec/Liraglutid Albiglutid Exenatide Lixisenatid Dulaglutid Semaglutid</p> <p>SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin Dapagliflozin/Metformin Canagliflozin Canagliflozin/Metformin Empagliflozin Empagliflozin/Metformin</p> <p>Sulfonylharnstoffe Glibenclamid Glimepirid Gliquidon Gliclazid</p> <p>Alpha-Glucosidase-Inhibitoren Acarbose Miglitol</p> <p>Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer) Linagliptin Saxagliptin Saxagliptin/Metformin Sitagliptin Sitagliptin/Metformin Ertugliflozin/Sitagliptin Vildagliptin Vildagliptin/Metformin</p> <p>Glinide Nateglinid Repaglinid</p>
<p>a: Ggf. sind einige der hier gelisteten Wirkstoffe auch für weitere AWGs zugelassen. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Wie in Tabelle 3-2 ersichtlich, ist derzeit, 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 aktuell lediglich Insulin, Metformin und seit August 2019 der GLP-1-Rezeptor Agonist Liraglutid zur Verfügung. Jedoch sind die genannten Optionen nicht für die gesamte pädiatrische Population zugänglich und weisen gemäß Fachinformation eine altersabhängige Zulassung auf (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoffklasse/ Wirkstoff	Wortlaut des Anwendungsgebietes gemäß Fachinformation
Biguanide	
Metformin HEXAL [®] , (HEXAL AG)	<p>Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin HEXAL in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. • Bei Erwachsenen kann Metformin HEXAL in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Insulinanaloga	
Schnell wirkende Insuline: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin	
Insulin aspart Insulin aspart Sanofi [®] , (Sanofi-aventis groupe)	[...] wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.
Lang wirkende Insuline: Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec	
Insulin degludec Tresiba [®] , (Novo Nordisk A/S)	Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.
GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Liraglutid	
Victoza [®] (Novo Nordisk A/S)	<p>[...] wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (44-47)	

Biguanide

Metformin gilt, gemäß den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie des pädiatrischen T2DM, als Arzneimittel der ersten Wahl. Junge T2DM-Patienten, die bei Diagnose einen metabolisch stabilen Zustand aufweisen, respektive einen HbA1c von $< 8,5\%$ und keine Symptome zeigen, werden initial mit Metformin behandelt (1). Die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin wird durch die Hemmung der hepatischen Glucose-Neubildung (Gluconeogenese) und nicht durch eine Steigerung der Insulinsekretion erreicht, demzufolge ist das Risiko für Hypoglykämien gering. Die orale Gabe von Metformin erfolgt in Abhängigkeit des Blutzuckerspiegels und mit Dosisanpassungen bis hin zu einer Maximaldosis von bis zu 2 g/Tag, die wiederum auf 2-3 Einnahmen täglich verteilt wird und im Umkehrschluss eine hohe Therapieadhärenz der erkrankten Kinder und Jugendlichen erfordert (44). Die Einnahme von Metformin kann bei Kindern und Jugendlichen eine gastrointestinale Unverträglichkeit hervorrufen und damit von verschiedenen Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit/Magendruck, Blähungen, Durchfall aber auch metallischem Mundgeschmack, begleitet sein. In einigen Fällen führen die Nebenwirkungen zum Absetzen der Medikation (1). Im Vergleich zu erwachsenen Patienten, ist die Ansprechrate mit Metformin bei der T2DM Behandlung bei Kindern und Jugendlichen erheblich schlechter (48, 49). Während in der ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) Studie lediglich bei 21 % der erwachsenen Studienteilnehmer ein Therapie-/Behandlungsversagen festgestellt wurde, weist die TODAY-Studie mit pädiatrischen T2DM-Patienten mit $\sim 52\%$ mehr als den doppelten Anteil an Studienteilnehmern auf, bei denen die Gabe von Metformin erfolglos blieb (48, 49).

Insulinanaloga

Im Falle eines initialen HbA1c von $\geq 8,5\%$, bei Anzeichen eines absoluten Insulinmangels sowie bei einer erfolglosen Blutzuckersenkung nach Metformin-Gabe, ist die Behandlung mit Insulin angezeigt. Die Insulinapplikation imitiert die körpereigene Hormonfunktion und wirkt dem diabetesbedingten relativen Insulinmangel entgegen, wodurch eine vermehrte Aufnahme von Glukose in den peripheren Organen und die Senkung des Blutzuckerspiegels ermöglicht wird. Für die Therapie des DM stehen sowohl schnell wirkende als auch lang wirkende Insuline zur Verfügung.

Schnell wirkende Insuline decken den Bedarf zu den Mahlzeiten und werden auch Korrekturinsuline genannt. Sie werden mehrmals täglich vor dem Essen appliziert, wobei ihre Wirkung bereits nach 10-30 min einsetzt und für 2-3 h, ggf. bis zu 6 h, anhält. Für die Therapie des pädiatrischen T2DM wird vorwiegend das lang wirkende bzw. Basalinsulin verwendet (24, 50). Dabei handelt es sich um Insuline, die den nahrungsunabhängigen Grundbedarf abdecken und deren Wirkung erst nach 1-2 h einsetzt.

In Abhängigkeit des verwendeten Präparats hält die Wirkung für 8-12 h bzw. 24 h an und erfordert täglich eine 1-2-malige Applikation (51).

Die Dosierung des Insulins erfolgt mittels subkutaner (s.c.) Injektion. Die *American Diabetes Association* (ADA) und die *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) empfehlen für die metabolische Stabilisierung der jungen T2DM-Patienten einmal täglich lang wirkendes Insulin.

Oftmals erfolgt eine kombinierte Therapie aus Metformin und Basalinsulin. Wird das angestrebte Therapieziel - ein HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ - mit diesem kombinierten Ansatz nicht erreicht, erfolgt zusätzlich die Gabe von kurz wirkendem Insulin. Sobald sich der metabolische Zustand mittels der Insulintherapie stabilisiert hat, wird die Umstellung auf Metformin empfohlen. Eine Insulintherapie ist oftmals mit einer unerwünschten, zusätzlichen Gewichtszunahme der jungen T2DM-Patienten assoziiert. Dies wirkt sich häufig negativ auf die Therapietreue, vor allem der Mädchen, aus. In der Pubertät bzw. der Zeit des „Erwachsenwerdens“ ist das Bedürfnis nach sozialen Kontakten und der gegenseitigen Wahrnehmung durch das Umfeld besonders groß. Es besteht das Risiko, dass die Jugendlichen durch die zusätzliche therapiebedingte Gewichtszunahme ein Schamgefühl entwickeln oder womöglich ausgegrenzt werden. Darüber hinaus kann die s. c.-Injektion des Insulins für viele Patienten schmerzhaft sowie zusätzlich im sozialen Umfeld als unangenehm empfunden werden. Zudem besteht für diesen Behandlungsansatz ein hohes Risiko für Hypoglykämien, die bei Auftreten ein schnelles Handeln der Kinder und Jugendlichen selbst bzw. ihres Umfeldes erfordern. Daraus resultierend erfährt die Insulintherapie, wie für T1DM beschrieben, unter den jugendlichen T2DM-Patienten wenig Wertschätzung und kann folglich eine mangelnde Therapieadhärenz hervorrufen (52).

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Liraglutid steht seit August 2019 als weitere Therapieoption für Kinder ab 10 Jahren zur Verfügung und kann als Monotherapie (wenn Metformin auf Grund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist) oder in Kombination mit anderen T2DM-Arzneimitteln angewendet und als s.c.-Injektion appliziert werden. Die Gabe von Liraglutid fördert glukoseabhängig über die Bindung an den GLP1-Rezeptor die Insulinsekretion und senkt gleichzeitig die Sekretion von Glucagon (45). In der „Ellipse-Studie“ konnte bei Kindern und Jugendlichen ein blutzuckersenkender Effekt von Liraglutid gegenüber Placebo festgestellt werden, jedoch wurden, wie bei Erwachsenen, Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopf- und Bauchschmerzen registriert (45). Da Liraglutid erst seit kurzem in der Versorgungslandschaft des T2DM angewendet wird, ist es bislang nur in der neuesten ADA-Empfehlung als Therapieoption erwähnt (50).

Zusammenfassend zeigt sich, dass für die Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen, wirksamen, gut verträglichen und unkompliziert anzuwendenden Therapieoptionen besteht.

Aktuell ist die medikamentöse Behandlung des pädiatrischen T2DM durch die drei Wirkstoffe Metformin, Insulin und Liraglutid limitiert. Es besteht ein hoher ungedeckter Bedarf für neue, innovative Therapieoptionen innerhalb dieser jungen, vulnerablen Patientenpopulation.

Die Zulassung von Dapagliflozin als orales Antidiabetikum für Kinder ab 10 Jahren erweitert die therapeutischen Möglichkeiten und wirkt sich somit positiv auf die Behandlungssituation der pädiatrischen T2DM Population in Deutschland aus.

Dapagliflozin

Die antihyperglykämische Wirkung von Dapagliflozin beruht auf der reversiblen Inhibition des im proximalen Tubulus der Nieren lokalisierten Natrium-Glukose-Cotransporters (SGLT) SGLT-2, welche die Rückresorption von Glukose aus dem Harn in den Blutkreislauf hemmt und eine vermehrte Ausscheidung von Glukose über den Harn bewirkt (53).

Der Wirkstoff Dapagliflozin ermöglicht der pädiatrischen T2DM Population einen neuartigen insulinunabhängigen Therapieansatz und bietet als orales Antidiabetikum mit einmaliger täglicher Einnahme optimale Voraussetzungen für die Einhaltung der Therapieadhärenz der jungen heranwachsenden Patienten. Im Vergleich zur s.c.-Injektion durch Insulin oder Liraglutid, profitieren die erkrankten Kinder und Jugendlichen sowie deren Eltern von der einfachen oralen und damit unkomplizierten Darreichung von Dapagliflozin. Nebenwirkungen wie Schmerzen an den Injektionsstellen werden verhindert sowie therapiebedingte Einschränkungen, auch im sozialen Umfeld der Jugendlichen, durch die unkomplizierte Applikation auf ein Minimum reduziert. Zudem wird durch die einmalige tägliche Gabe das Risiko einer Überdosierung minimiert.

Eine Insulintherapie kann die Stoffwechselsituation der jungen Patienten oftmals zusätzlich verschlechtern, da diese Gewichtszunahmen begünstigt. Zudem können erhebliche Komplikationen des T2DM in Form von schweren Hypoglykämien auftreten. Im Vergleich dazu profitieren T2DM-Patienten vom insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin, da dieser das Risiko für Hypoglykämien maßgeblich senkt. Ferner zeichnet sich der Wirkstoff durch ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil aus. Klinische Studien mit erwachsenen T2DM-Patienten belegen zudem, dass die Behandlung mit Dapagliflozin positive Effekte auf kardiale und renale Folgeerkrankungen sowie auf das Körpergewicht aufweist. Es wird angenommen, dass diese Vorteile auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Diese sind, vor allem unter Berücksichtigung der beschleunigten Progression des T2DM bei Kindern und Jugendlichen, welche frühzeitig zu lebenslangen mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen führen können, von großer Bedeutung.

In der Gesamtschau zeigt sich ein weiterhin hoher therapeutischer Bedarf für pädiatrische T2DM-Patienten, welcher durch die bisher stark begrenzte Anzahl an zugelassenen Antidiabetika für pädiatrische T2DM-Patienten begründet ist. Zudem ergibt sich durch das häufig ungünstige Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofil der Therapieoptionen Metformin, Insulin sowie Liraglutid ein insgesamt hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für effektive und sichere Behandlungsoptionen. Dies kann durch die einmalige tägliche orale Gabe von Dapagliflozin erreicht werden.

Neben der Zulassung von Metformin im Jahr 2004 steht nun mit Dapagliflozin erstmals wieder eine neuartige, verträgliche und wirksame orale Therapieoption für Kinder und Jugendliche mit T2DM zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für die pädiatrische Population stellt der Typ 1 Diabetes die häufigste Stoffwechselerkrankung dar, während der Typ 2 Diabetes in dieser Altersgruppe eher noch zu den selteneren Erkrankungen gehört. Die Angaben für die Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen, spezifisch für Deutschland, sind limitiert und falls vorhanden sehr heterogen, da sie auf verschiedenen Quellen, unterschiedlichen methodischen Ansätzen und unter Einbezug von verschiedenen Altersgruppen beruhen. Erschwerend kommt hinzu, dass es in Deutschland kein einheitliches Register für die Erfassung der Diabeteserkrankungen gibt.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz von Kindern und Jugendlichen mit T2DM in diesem Abschnitt, wurde eine orientierende Literaturrecherche über PubMed mit entsprechenden Suchbegriffen und Filtern durchgeführt, um relevante Publikationen mit aktuellen Zahlen zu finden. Dazu wurden folgende Suchbegriffe und Filter verwendet:

- Suchbegriffe: Diabetes mellitus type 2 [MeSH Terms], prevalence [MeSH Terms]
- Filter: ab 2015, human, englisch/german, child (birth-18years)

Ergänzend wurde eine händische Schlagwortsuche im Internet durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden die identifizierten Treffer im Titel und Abstract hinsichtlich ihrer Relevanz für epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz des T2DM von Kindern und Jugendlichen in Deutschland geprüft. Anschließend wurden die im ersten Schritt als relevant eingestuften Publikationen für die Eignung zur Herleitung der Zielpopulation geprüft.

Somit ergaben sich für die aktuelle Recherche die folgenden Quellen, die getrennt für die Prävalenz und Inzidenz näher betrachtet wurden.

Eingeschlossene Publikationen mit Prävalenz- und Inzidenzahlen

Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW (2019) „Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen“. Journal of Health Monitoring 4(2): 31–53. DOI 10.25646/5981 (54)

Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Ziegler J, Rothe, U, Rosenbauer J, et al. „No change in type 2 diabetes prevalence in children and adolescents over 10 years: update of a population based survey in South Germany.“ Pediatric Diabetes. 2018; 19(4): 637–9. (55)

Weitere Literatur

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). „Deutscher Gesundheitsbericht: Diabetes 2021 - Die Bestandsaufnahme“. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/veroeffentlichungen/gesundheitsbericht> (56)

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V., Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED) Jahresbericht; 2019; verfügbar unter: https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/43045/0/b5b155c936d4c1b471b7490e1bf1b3af2e301bd1/Jahresbericht_2019.pdf (57)

Kurth B.-M. „KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen“; Journal of Health Monitoring. 2018; 3 (1); (58)

Angaben zur Prävalenz

Rosenbauer et al. (2019) berücksichtigt für die Schätzungen zur Prävalenz in Nordrhein-Westfalen (NRW) das populationsbezogene Diabetesregister NRW und für Deutschland das bundesweite Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)-Register. Zusätzlich wurde die Prävalenz in Baden-Württemberg (BW) auf Basis einer Umfrage in Kliniken des DIARY-Registers, Mitgliedern des Bundesverbandes Niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND) sowie Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft Diabetes in Baden-Württemberg (ADBW) aus dem Jahr 2016 erfasst.

Neu et al. (2019) bezieht seine Daten aus dem 1989 gegründeten DIARY-Register, das Teil des EURO-DIAB und des WHO Diamond Netzwerkes ist. Nach 2004/2005 nahmen im Jahr 2016 alle Institutionen des DIARY-Netzwerkes sowie niedergelassenen Diabetologen über den BVND und ADBW an einer erneuten Befragung zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen teil. Mittels Fragebogen wurde erfasst, wie viele Patienten < 20 Jahre mit einem (neu) diagnostizierten T2DM im Jahr 2016 in BW lebten. Die Daten aus der ersten Querschnittsbefragung aus dem Jahr 2004/2005 werden an dieser Stelle nicht für die aktuelle Darstellung der Prävalenz berücksichtigt.

Als weiterführende Literatur wurde der Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2021 „Die Bestandsaufnahme“ als relevant eingestuft. Die dort gemachten Angaben zur Prävalenz beziehen sich allerdings auf die in der Publikation von Rosenbauer berücksichtigten unterschiedlichen Datenquellen aus NRW, BW sowie des DPV-Registers, sodass diese Quelle keinen neuen Zahlen hervorbringt und nicht weiter berücksichtigt wird. Zur Vollständigkeit werden die Zahlen in der Tabelle 3-4 erfasst.

Tabelle 3-4 fasst die in den Publikationen gemachten Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zusammen.

Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Quelle	Altersgruppe	Zeitraum	Prävalenz/100.000 Personen [95 %-KI] (erfasst/korrigiert) ^a
Rosenbauer et al. 2019			
Diabetesregister NRW	11-18 Jahre	2014-2016	<u>2014</u> 11,5 [9,8; 13,4] / 14,7 [12,8; 16,9]
			<u>2015</u> 11,6 [9,9; 13,5] / 15,2 [13,2; 17,3]
			<u>2016</u> 10,4 [8,8; 12,2] / 13,5 [11,7; 15,5]
DIARY-Register Baden-Württemberg ^b	< 20 Jahre	2015-2016	<u>2015</u> 2,4 [1,8; 3,1] / 2,7 [2,0; 3,5]
			<u>2016</u> 3,8 [3,0; 4,6] / 4,2 [3,4; 5,2]
DPV-Register (Deutschland)	11-18 Jahre	2014-2016	<u>2014</u> 10,5 [9,7; 11,3] / 18,2 [17,2; 19,3]
			<u>2015</u> 8,8 [8,1; 9,5] / 15,4 [14,4; 16,3]
			<u>2016</u> 7,1 [6,5; 7,8] / 12,2 [11,3; 13,0]
Neu et al., 2018			
DIARY-Register Baden-Württemberg ^c	< 20 Jahre	2016	<u>2016</u> 2,4 [1,8; 3,1] / -
Deutscher Gesundheitsbericht, 2021			
DPV-Register, Diabetesregister NRW, Befragung von Kliniken und Praxen in BW sowie Sachsen	11-18 Jahre	2014-2016	12-18 [-; -]

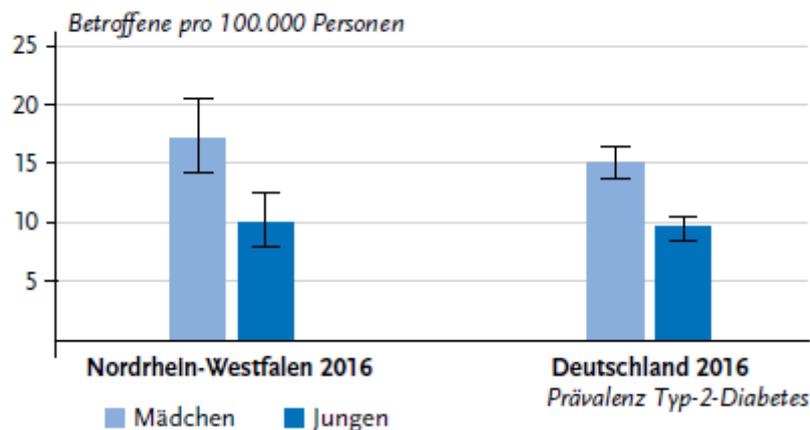
Quelle	Altersgruppe	Zeitraum	Prävalenz/100.000 Personen [95 %-KI] (erfasst/korrigiert) ^a
<p>a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung. b: Im Erhebungszeitraum 2016 lebten 2.097.929 Kinder und Jugendliche in Baden-Württemberg. c: Während der Erhebung im Jahr 2016 lebten rund 10,7 Mio. Menschen in Baden-Württemberg, wobei 2,0 Mio. unter 20 Jahre als waren. d: Summe aus der geschlechtsspezifischen Prävalenz. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (54-56)</p>			

Auf Basis der verfügbaren Quellen sowie den veröffentlichten Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11–18 Jährigen ergibt sich für das letztverfügbare Beobachtungsjahr 2016 eine Spanne von 12,2 (95 %-KI: 11,3; 13,0) bis 13,5 (95 %-KI: 11,7; 15,5) pro 100.000 Personen. Die direkte Vergleichbarkeit der hier berücksichtigten Datenquellen ist eingeschränkt, da die Methodik der Erhebung, die Zeiträume sowie die Altersgruppen unterschiedlich sind.

Alters- und Geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Publikation von Rosenbauer et al. 2019 sind Angaben zur Prävalenz für die Altersgruppen 11–14 Jahre und 15–18 Jahre aus dem populationsbezogenen Diabetesregister NRW sowie aus dem bundesweiten DPV-Register dargestellt. Für das Diabetesregister NRW war die erfassungskorrigierte Prävalenz der 15– bis 18-Jährigen (20,0 [95 %-KI: 17,0; 23,5]) etwa 3-fach höher als bei 11- bis 14-Jährigen (6,2 [95 %-KI: 4,5; 8,4]) und beim bundesweiten DPV-Register bei den 15- bis 18-Jährigen (17,2 [95 %-KI: 15,8; 18,7]) etwa 2,5-fach höher als bei den 11- bis 14-Jährigen (6,6 [95 %-KI: 5,6; 7,5]). Die in Tabelle 3-4 zitierten Publikationen geben keine weiteren Informationen zu Prävalenz des T2DM bei Kindern < 10 Jahre.

Ebenso zeigen die in der Publikation von Rosenbauer et al. 2019 berücksichtigten Datenerhebungen aus NRW sowie des DVP-Registers, dass häufiger Mädchen als Jungen von T2DM betroffen sind (Abbildung 3-4). Für das Diabetesregister NRW war die erfassungskorrigierte Prävalenz bei den Mädchen um ca. 70 % (♀17,2 [95 %-KI: 14,2; 20,6]) vs. ♂10,1 [95 %-KI: 7,9; 12,6]) sowie beim bundesweiten DPV-Register um ca. 50 % (♀15,1 [95 %-KI: 13,7; 16,5]) vs. ♂9,6 [95 %-KI: 8,5; 10,6]) höher als bei den Jungen.



Quelle: (54)

Abbildung 3-4: Korrigierte Prävalenz des Typ-2-Diabetes nach Geschlecht in der Altersgruppe 11 bis 18 Jahre

Angaben zur Inzidenz

Rosenbauer et al. (2019) berücksichtigt für die Schätzungen zur Inzidenz das populationsbezogene Diabetesregister in NRW und das bundesweite DPV-Register. Zusätzlich wurde die Inzidenz in Sachsen auf Basis einer Umfrage in Kliniken des sächsischen Diabetesregisters und diabetologischen Schwerpunktpraxen aus dem Jahr 2016 erfasst.

Die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED), als Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, bezieht die im ESPED-Jahresbericht präsentierten Daten zur Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren aus einer Patientenbefragung in NRW sowie des DPV-Registers. Mittels *Capture-Recapture*-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank, Ulm als sekundäre Datenquelle) wurde die Erfassungsvollständigkeit geschätzt und so die erfassungskorrigierte Inzidenz ermittelt.

Die im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2021 „Die Bestandsaufnahme“ gemachten Angaben zur Inzidenz beziehen sich auf die in der Publikation von Rosenbauer berücksichtigten unterschiedlichen Datenquellen aus NRW, Sachsen sowie des DPV-Registers, sodass diese Quelle keinen neuen Zahlen hervorbringt.

Tabelle 3-5 fasst die in den Publikationen gemachten Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zusammen.

Tabelle 3-5: Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Quelle	Altersgruppe	Zeitraum	Inzidenz/100.000 Personen [95 %-KI] (erfasst/korrigiert ^a)
Rosenbauer et al. 2019			
Diabetesregister NRW	11-18 Jahre	2014-2016	2,4 [2,0; 3,0] / 3,4 [2,9; 4,0] pro Jahr: 0,8 / 1,13
Kliniken des sächsischen Diabetesregisters und diabetologischen Schwerpunktpraxen in Sachsen	11–18 Jahre	2014/2015-2016	<u>2014/2015</u> 4,2 [2,4; 6,1] / 5,1 [3,1; 7,1] pro Jahr: 2,1 / 2,55 <u>2016</u> 4,0 [1,5; 6,4] / 4,3 [1,8; 6,9]
DPV-Register (Deutschland)	11–18 Jahre	2014-2016	1,5 [1,3; 1,6] / 2,8 [2,6; 3,1] pro Jahr: 0,5 / 0,93
ESPED Jahresbericht 2019^b			
Diabetesregister NRW	5–19 Jahre	2019	0,56 [0,30; 0,93] / 2,3 [1,8; 3,0]
Deutscher Gesundheitsbericht 2021			
DPV-Register, Diabetesregister NRW, Befragung von Kliniken und Praxen in BW sowie Sachsen	11–18 Jahre	2014-2016	2,8 [-;-] pro Jahr: 0,93
a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung. Da in den genannten Publikationen die Angabe der Inzidenzen auf einen Zeitraum von 3 Jahren erfolgte, wurde händisch die Inzidenz pro Jahr berechnet.			
b: Pro 10 ⁵ Personennjahre.			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (54, 56, 57)			

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-5 genannten Quellen sowie den gemachten Angaben zur Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11–18 Jährigen ergibt sich eine Inzidenz-Spanne von 2,8 (95 %-KI: 2,6; 3,1) bis 5,1 (95 %-KI: 3,1; 7,1) pro 100.000 Personen über einen Zeitraum von 2014-2016. Die errechnete Inzidenz-Spanne pro Jahr beträgt somit 0,93–2,55 pro 100.000 Personen. Die Unterschiede der Inzidenzzahlen der hier berücksichtigten Datenquellen lassen sich u. a. auf regionale Unterschiede aber auch auf unterschiedliche Methoden der Erhebung, Zeiträume sowie Altersgruppen zurückführen.

Alters- und Geschlechtsspezifische Unterschiede

Für die Altersgruppen 11–14 Jahre und 15–18 Jahre können aus der Publikation von Rosenbauer et al. 2019 Angaben zur Inzidenz entnommen werden. Für das populationsbezogene Diabetesregister NRW war die erfassungskorrigierte Inzidenz der 15– bis 18-Jährigen (3,3 [95 %-KI: 2,6; 4,1]) und der 11– bis 14-Jährigen (3,5 [95 %-KI: 2,7; 4,4]) vergleichbar.

Im Gegensatz dazu zeigen die Daten des bundesweiten DPV-Registers, dass die erfassungskorrigierte Inzidenz der 15– bis 18–Jährigen (4,0 [95 %-KI: 3,6; 4,4]) etwa 2,5–fach höher war als bei den 11- bis 14-Jährigen (1,6 [95 %-KI: 1,3; 1,9]). Die in Tabelle 3-5 zitierten Publikationen geben keine weiteren Informationen zur Inzidenz des T2DM bei Kindern < 10 Jahre.

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen wurden ebenfalls in der Publikation Rosenbauer *et al.* 2019 betrachtet. Laut populationsbezogenen Diabetesregister NRW (♀4,2 [95 %-KI: 3,4; 5,2] vs. ♂2,6 [95 %-KI: 2,0; 3,4]) und dem DPV-Register (♀3,4 [95 %-KI: 3,1; 3,9] vs. ♂2,3 [95 %-KI: 2,0; 2,6]) erkrankten in den entsprechenden Beobachtungszeitraum mehr Mädchen als Jungen an T2DM.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Schätzungen zufolge sind aktuell in Deutschland mehr als 7 Mio. Menschen an Diabetes (ca. 95 % T2DM) erkrankt, wobei von einer zusätzlichen Dunkelziffer eines unbekannt/nicht diagnostizierten Diabetes von 2 Mio. ausgegangen wird (2). Innerhalb Europas liegt Deutschland damit an zweiter Stelle hinter Russland. Es gibt Annahmen, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2040 auf ca. 11,5 Mio. erhöhen könnte, wobei der Großteil dieser Erkrankungen Menschen höheren Alters betrifft.

Mit Beginn des 21. Jahrhunderts wurde gehäuft von einer Zunahme der T2DM-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen insbesondere aus Nordamerika und Asien berichtet, was vornehmlich als Folge eines veränderten Lebensstils (fett- und zuckerhaltige Ernährung, mangelnde Bewegung) gilt. Auch in Deutschland wurde dieses Thema stärker diskutiert, obwohl die Zahlen im internationalen Vergleich deutlich niedriger sind (59). Es wird vermutet, dass u. a. die gesteigerte Aufmerksamkeit für die T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen als auch eine Vereinfachung der Diagnostik in den Praxen zu einem beobachtbaren Anstieg der Fallzahlen geführt haben könnte. Ebenso leistete die Zunahme des Übergewichts bzw. Adipositas unter Kindern und Jugendlichen einen maßgeblichen Beitrag.

Zur epidemiologischen Entwicklung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland liegen momentan keine gesicherten Daten in der Literatur vor. Ein Blick in die Publikation von Rosenbauer *et al.* von 2010 zeigt eine Zusammenfassung zur Entwicklung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen der vergangenen Jahrzehnte. Von 1995 bis 2003 stieg der mittels DPV-Register erfasste und auf inzidente Fälle bezogene Anteil an T2DM-Erkrankungen unter den 11- bis 18-Jährigen von 1 % auf 4 % an. In den Folgejahren von 2004 bis 2008 war durchschnittlich ein Anstieg von 4,8 % zu beobachten. Im Gegensatz dazu zeigen die Daten aus dem sächsischen Diabetesregister für den Beobachtungszeitraum 1999 bis 2007 lediglich einen Anstieg von 0,7 %. Diese ungleichen Zahlen spiegeln auch die Datenlage der in Tabelle 3-4 erfassten Zahlen aus jüngeren Jahren wider.

Sowohl die mittels Diabetesregister NRW als auch mittels DPV-Registers erfassten Zahlen zur Prävalenz des T2DM in den Jahren 2014 bis 2016 sind rückläufig, wohingegen die Zahlen aus dem DIARY-Register aus BW von 2015 und 2016 leicht ansteigen.

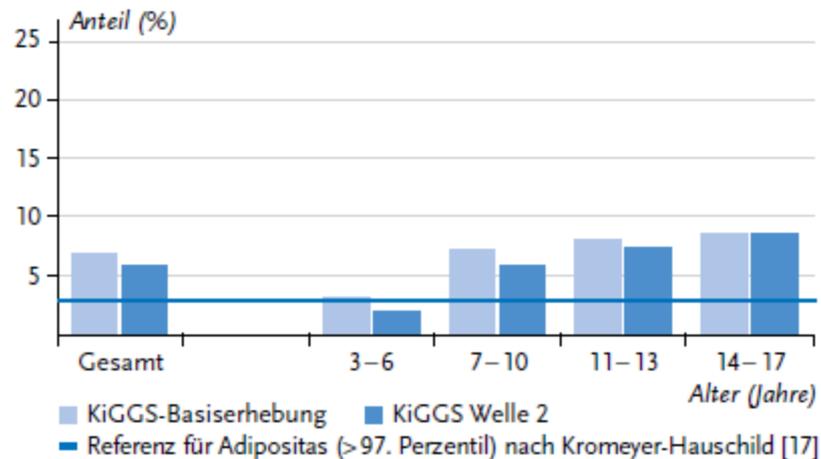
Es lässt sich somit festhalten, dass die Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10–17 Jahren in Deutschland in den nächsten fünf Jahren mit großer Unsicherheit behaftet sind, jedoch mit einem leichten Anstieg zu rechnen ist. Da das Ausmaß des Anstieges nicht genau beziffert werden kann, wird eine Spanne von 0,7–4,8 % hinsichtlich der Steigerung der Prävalenz angenommen. Somit könnte bis zum Jahr 2026 die Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit T2DM in Deutschland auf 757–1022 angestiegen sein (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Zeitraum	Prävalenz des T2DM bei Kinder und Jugendlichen in Deutschland
2022	736–848
2023	741–888
2024	746–931
2025	752–976
2026	757–1022

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (60)

Ein weiterer Aspekt, der für die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Zukunft betrachtet werden muss, ist die Adipositas. Das Risiko für die Entstehung einer Insulinresistenz ist bei einer vorliegenden Adipositas-Erkrankung um ein Dreifaches oder mehr erhöht (61). Das Gesundheitsmonitoring des Robert Koch-Institut führt regelmäßig repräsentative Querschnitterhebungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren mit ständigem Wohnsitz in Deutschland durch, die Angaben zu verschiedenen Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen beinhalten. Bislang wurden Ergebnisse von drei KiGGS-Erhebungswellen veröffentlicht. Die KiGGS-Basiserhebung von 2003–2006 sowie die KiGGS-Welle 2 von 2014–2017 fanden als kombinierte Untersuchungs- und Befragungserhebungen statt, wohingegen die KiGGS-Welle 1 aus 2009–2012 als reine Befragungserhebung durchgeführt wurde. Erfasst wurden u. a. das Körpergewicht und die Körpergröße der Teilnehmer, um damit bevölkerungsbezogene Aussagen zu aktuellen Prävalenzen von Übergewicht und Adipositas, die anhand der Perzentilkurven nach Kromeyer-Hauschild definiert werden, zu gewinnen (62, 63). Die Abbildung 3-5 zeigt den Verlauf der Adipositasprävalenz getrennt nach Alter für die KiGGS-Basiserhebung bzw. KiGGS-Welle 2.



Quelle: (58)

Abbildung 3-5: Adipositasrate nach Alter aus der KiGGS-Basiserhebung (2003–2006; Basiserhebung) sowie der KiGGS-Welle 2 (2014–2017)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In den Jahren 2003–2006 betrug die Adipositasrate in Deutschland unter den 3– bis 6–Jährigen 2,9 %, unter den 7– bis 10–Jährigen 6,4 %, bei den 11– bis 13–Jährigen 7,2 % und bei den 14– bis 17–Jährigen bereits 8,5 %. In den Jahren 2014–2017, repräsentiert durch die Daten der KiGGS-Welle 2, blieb die Adipositasprävalenz in der Gesamtschau und über alle Altersgruppen hinweg nahezu unverändert, wobei das Niveau dennoch weiterhin hoch war.

Es wird davon ausgegangen, dass sich der weltweit seit den 70er Jahren bis in die 2000er beobachtete steile Anstieg der Adipositasprävalenz nicht weiter fortsetzt. Auch für Deutschland geht der Trend in diese Richtung und es wird von einem geringeren Anstieg oder sogar einer Stagnierung der Adipositaszahlen ausgegangen (4).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Dapagliflozin (Forxiga [®])	731–809 [677; 779–701; 929]	645–714 [597; 687–618; 819]
a: Angabe des 95 %-KI. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (60)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In Tabelle 3-8 sind die Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation basierend auf den Angaben der Prävalenz des T2DM von Kindern und Jugendlichen, die in Abschnitt 3.2.3 ermittelt wurde, zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation

Population	Anzahl [95 %-KI]
Bevölkerungsstand in Deutschland (Stand: 31.12.2020)	83.155.031
GKV-Versicherte in Deutschland (88,21 %) (Stand: 01.07.2020)	73.357.859
Kinder und Jugendliche (10-17 Jahre) in Deutschland	5.991.238
Kindern und Jugendlichen mit T2DM in Deutschland ^a	731–809 [677; 779–701; 929]
Kindern und Jugendlichen mit T2DM in der GKV	645–714 [597; 687–618; 819]
a: Unter Berücksichtigung der folgenden Prävalenz [95 %-KI]: 12,2–13,5 [11,3; 13,0–11,7; 15,5] /100.000 (Tabelle 3-4). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (54, 60, 64, 65)	

Laut Statistischen Bundesamt lebten zum Stichtag 31.12.2020 in Deutschland 83.155.031 Menschen, wobei 5.991.238 Mio. Kinder und Jugendliche im Alter von 10-17 Jahren waren. Der Anteil GKV-Versicherter in der Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug 88,22 % (64). Extrapoliert man die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Prävalenz von 12,2 (95 %-KI: 11,3; 13,0) bis 13,5 (95 %-KI: 11,7; 15,5) /100.000 Personen) des T2DM auf die Anzahl Kinder und Jugendlicher in Deutschland im Alter von 10-17 Jahren, so leben 731 (95 %-KI: 677; 779) bis 809 (95 %-KI: 701; 929) Kinder und Jugendliche mit T2DM in Deutschland (Zielpopulation). Berücksichtigt man den Anteil GKV-Versicherter in Deutschland (88,22 %), sind 645 (95 %-KI: 597; 687) bis 714 (95 %-KI: 618; 819) Kinder und Jugendliche mit T2DM in der GKV.

Im Vergleich wurde im Nutzendossier Insulin degludec aus dem Jahr 2015 die Zielpopulation „Kinder und Jugendliche mit T2DM“ auf 197 Patienten in Deutschland beziffert. Zur Herleitung der Zielpopulation legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Publikation von Rosenbauer et. al 2010 zu Grunde. Unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer waren demnach in Deutschland 1.200 bis 1.500 Kinder und Jugendliche an T2DM erkrankt.

Nachfolgend wurde der Anteil Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem T2DM, der gemäß einer US-amerikanischen Studie 25 % beträgt, berücksichtigt. Da Insulin degludec nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet ist, zieht der pU den Anteil der Patienten ab, die eine Pumpentherapie erhalten, ab. Er geht dabei von 30 % der Kinder und Jugendlichen mit T1DM und D2DM aus. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 93,7 % ergaben sich somit 197 Patienten für die Zielpopulation (51, 66).

Alle Berechnungen können der Exceltabelle zur Herleitung der Zielpopulation entnommen werden (60).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^a
Dapagliflozin (Forxiga [®])	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	645–714 [597; 687–618; 819]
a: Angabe des 95 %-KI. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 werden die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation detailliert beschrieben. Tabelle 3-8 fasst alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) sowie die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2) wurden anhand von ausgewählten Publikationen, die mittels orientierender Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank sowie bei Suchen mit Hilfe von Internetsuchmaschinen identifiziert wurden, ausgearbeitet. Darüber hinaus wurden interne Quellen der AstraZeneca GmbH herangezogen. Informationen zum zu bewertenden Arzneimittel sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (44-46, 53, 67). Zusätzlich dienten die deutsche als auch internationale Leitlinie der Indikation T2DM bei Kindern und Jugendlichen als Referenz (1, 68, 69).

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) bzw. der Anzahl der Patienten mit therapeutischen Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) beziehen sich auf die in Abschnitt 3.2.3 berechneten Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Indikation T2DM bei Kindern und Jugendlichen.

Angaben zum Bevölkerungstand in Deutschland wurden den Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamt entnommen (65). Angaben zur Anzahl GKV-versicherter Personen in Deutschland stammen vom Bundesministerium für Gesundheit (64).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *"S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"*. 2015.
2. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *"Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020"*. 2020.
3. Finger JD, Varnaccia G, Borrmann A, Lange C, Mensink GBM. *"Körperliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland-Querschnittsergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends."* Journal of Health Monitoring. 2018;3 (1):24-31.
4. Schienkiewitz A., Brettschneider A.-K., Damerow S., Schaffrath Rosario A. *"Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends"*. Journal of Health Monitoring. 2018;3 (1).
5. Marcovecchio M, Mohn A, Chiarelli F. *"Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents"*. Journal of Endocrinological Investigation. 2005;28 (9):853-863.
6. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Jr., Liese AD, Vehik KS, et al. *"Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study"*. Diabetes Care. 2008;31 (7):1422-1426.
7. Jiang X, Ma H, Wang Y, Liu Y. *"Early life factors and type 2 diabetes mellitus"*. Journal of Diabetes Research. 2013;2013:485082.
8. Goran MI, Gower BA. *"Longitudinal study on pubertal insulin resistance"*. Diabetes. 2001;50 (11):2444-2450.
9. Kelsey MM, Zeitler PS. *"Insulin Resistance of Puberty"*. Current Diabetes Reports. 2016;16 (7):64.
10. Jensen MD. *"Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity"*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93 (11 Suppl 1):S57-63.
11. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Cali AM, Goodman TR, et al. *"High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype"*. Diabetes. 2008;57 (2):367-371.
12. Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. *"Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes"*. Clinical Science. 2005;109 (3):243-256.

13. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. *"The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning"*. Journal of Clinical Endocrinology. 2005;90 (6):3731-3737.
14. Andrade-Oliveira V, Camara NO, Moraes-Vieira PM. *"Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances"*. Journal of Diabetes Research. 2015;2015:681612.
15. Kasuga M. *"Insulin resistance and pancreatic beta cell failure"*. Journal of Clinical Investigation. 2006;116 (7):1756-1760.
16. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. *"IL-6 in diabetes and cardiovascular complications"*. British Journal of Pharmacology. 2014;171 (15):3595-3603.
17. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. *"Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study"*. Diabetes. 2003;52 (3):812-817.
18. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. *"Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis"*. Diabetes Care. 2013;36 (1):166-175.
19. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. *"The Role of Oxidative Stress in Pancreatic beta Cell Dysfunction in Diabetes"*. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22 (4).
20. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. *"Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes"*. Diabetes. 2004;53 Suppl 1:S119-124.
21. DeFronzo RA. *"Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes. 2009;58 (4):773-795.
22. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R. *"Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth"*. Diabetes. 2005;54 (6):1735-1743.
23. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. *"Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents"*. Lancet. 2007;369 (9575):1823-1831.
24. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth"*. Pediatric Diabetes. 2018;19 Suppl 27:28-46.
25. LaRoche AS, Kim G. *"Chapter 2 - Clinical Presentation of Youth Onset Type 2 Diabetes Mellitus. Pediatric Type II Diabetes."*. 2019:9-14.
26. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. *"Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study"*. Pediatrics. 2014;133 (4):e938-945.

27. Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, et al. *"Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium"*. *Pediatric Diabetes*. 2016;17 (4):266-273.
28. Shah AS, Nadeau KJ. *"The changing face of paediatric diabetes"*. *Diabetologia*. 2020;63 (4):683-691.
29. Pasquel FJ, Umpierrez GE. *"Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment"*. *Diabetes Care*. 2014;37 (11):3124-3131.
30. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *"Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1"*. 2021.
31. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *"Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Kurzfassung, 1. Auflage, Version 4"*. 2014.
32. Hannon TS, Arslanian SA. *"The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes"*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1353:113-137.
33. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. *"Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus"*. *Diabetic Medicine*. 2012;29 (4):453-463.
34. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. *"Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes"*. *Diabetes Care*. 2013;36 (12):3863-3869.
35. Today Study Group. *"Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial"*. *Pediatric Diabetes*. 2015;16 (1):39-47.
36. Shah AS, Urbina EM. *"Vascular and Endothelial Function in Youth with Type 2 Diabetes Mellitus"*. *Current Diabetes Reports*. 2017;17 (6):36.
37. Gu J, Pan JA, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. *"Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus"*. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17 (1):96.
38. Manley S. *"Haemoglobin A1c--a marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)"*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41 (9):1182-1190.

39. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, et al. *"Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children"*. *Pediatric Diabetes*. 2005;6 (2):84-89.
40. Tryggestad JB, Willi SM. *"Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial"*. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2015;29 (2):307-312.
41. Salsberry P, Tanda R, Anderson SE, Kamboj MK. *"Pediatric Type 2 Diabetes: Prevention and Treatment Through a Life Course Health Development Framework - Handbook of Life Course Health Development"*. In: Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, Faustman EM, editors. Cham (CH)2018. p. 197-236.
42. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA), Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). *"Evidenzbasierte Leitlinie zur Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter"*. 2019.
43. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. *"10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes"*. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359 (15):1577-1589.
44. Hexal AG. *"Metformin HEXAL® (Stand: August 2017)"*. 2017.
45. Novo Nordisk A/S. *"Victoza® 6 mg/ml - Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September 2020)"*. 2020.
46. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Insuman® Basal; Insuman® Basal SoloStar® (Stand: Juli 2020)"*. 2020.
47. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Insuman® Rapid 40 I.E./ml Durchstechflasche; Insuman® Rapid 100 I.E./ml Durchstechflasche (Stand: Juli 2020)"*. 2020.
48. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. *"Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy"*. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355 (23):2427-2443.
49. Today Study Group. *"A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes"*. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366 (24):2247-2256.
50. American Diabetes Association (ADA). *"13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021"*. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl 1):S180-S199.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)"*. 2015.
52. Lohaus A, Heinrichs N. *"Chronische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Psychologische und medizinische Grundlagen - Diabetes mellitus (Typ 1) "*. 2013.

53. AstraZeneca AB. *"Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)"*. 2021.
54. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. *"Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen"*. Journal of Health Monitoring. 2019;4 (2):31-53.
55. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Ziegler J, Rothe U, Rosenbauer J, et al. *"No change in type 2 diabetes prevalence in children and adolescents over 10 years: Update of a population-based survey in South Germany"*. Pediatric Diabetes. 2018;19 (4):637-639.
56. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). *"Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021 - Die Bestandsaufnahme "*. 2021.
57. Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. *"Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED) Jahresbericht"*. 2019.
58. Kurth B-M. *"KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen"*. Journal of Health Monitoring. 2018;3 (1):1-151.
59. Rosenbauer J, Stahl A. *"Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland"*. Der Diabetologe. 2010;6:177-189.
60. AstraZeneca. *"Exceltable zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation"*. 2021.
61. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. *"Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas""*. 2014.
62. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D. *"Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben"*. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2001;149:807-818.
63. Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M. *"Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland: Anpassung der AGA-BMI_Referenz im Altersbereich von 15 bis 18 Jahren"*. Adipositas. 2015;9:123-127.
64. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *"Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)"*. 2021.
65. Statistisches Bundesamt. DESTATIS - Datenbank des statistischen Bundesamtes (Genesis-Online) 2021 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>].
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Dossierbewertung - Insulin deglutec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A15-10)"*. 2015.

67. Expert Committee. *"Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus"*. Diabetes Care. 1997;20 (7):1183-1197.
68. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents"*. Pediatric Diabetes. 2018;19 Suppl 27:7-19.
69. American Diabetes Association (ADA). *"2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018"*. Diabetes Care. 2018;41 (Suppl 1):S13-S27.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Die Fachinformation von Forxiga® legt fest (1):

„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:

- *als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.*
- *zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.“*

Dapagliflozin (Forxiga®) wird in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, und zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes eingesetzt.

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet die entsprechenden zVT bestimmt:

- 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
 - Humaninsulin
- 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
 - Humaninsulin + Metformin
 - Humaninsulin allein, bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation
- 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
 - Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Als Optimierung des Humaninsulinregimes wird eine konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder eine ICT unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Lebenssituation angesehen. Im Rahmen einer ICT ist die Einnahme eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft indiziert.

Aus Sicht der AstraZeneca GmbH wird die vom G-BA genannte zVT als Therapieoptionen einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie angesehen.

In den folgenden Abschnitten werden sowohl die Behandlungsdauer, die Verbräuche sowie Kosten/Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin als auch für die Wirkstoffe der zVT Humaninsulin und Metformin sowie für die Optimierung des Humaninsulinregimes in Rahmen einer konventionellen Insulintherapie bzw. ICT angegeben. Da es sich bei der Behandlung der Kinder und Jugendlichen mit T2DM um eine chronische Erkrankung handelt, die kontinuierlich therapiert werden muss, werden initiale Behandlungsschemata nicht berücksichtigt, da diese in Bezug auf die Gesamtkosten vernachlässigbar sind. Dabei wird den Beschlüssen des G-BA zu Secukinumab gefolgt (2).

Sofern Arzneimittel einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird für die Kostenberechnung der Festbetrag herangezogen. Ist ein Wirkstoff keiner Festbetragsgruppe zugeordnet, so werden die Preise der LAUER-TAXE[®] entnommen und das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel für die Kostenberechnung berücksichtigt. Wenn für ein Präparat mehrere Packungsgrößen zur Auswahl stehen, wird die wirtschaftlichste Packungsgröße der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Alle Berechnungsschritte können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (3).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^{b,c}				
Dapagliflozin (Forxiga [®]) ggf. + SoC	Kinder und Jugendliche mit T2DM	<u>Dapagliflozin</u> kontinuierlich 1 x täglich; p. o. <u>SoC</u> Patientenindividuell unterschiedlich.	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich 1–2 x täglich; s. c.	365	365
		kontinuierlich 2–3 x täglich; p. o.	365	365
Optimierung der Humaninsulin-Therapie ^d konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin		kontinuierlich 1–2 x täglich; s. c.	365	365
		kontinuierlich 2–3 x täglich; p. o.	365	365
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (Bolusinsulin) Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich 3 x täglich; s. c.	365	365
		kontinuierlich 1–2 x täglich; s. c.	365	365
Liraglutid		kontinuierlich 1 x täglich; s. c.	365	365
<p>a: Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen wird.</p> <p>b: Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM (entspricht einer patientenindividuellen Basistherapie (SoC)) verabreicht werden.</p> <p>c: Als SoC wird eine patientenindividuelle Basistherapie zur Behandlung des T2DM gemäß der aktuell gültigen Leitlinien definiert. Die Behandlungsmodi sind den relevanten Fachinformationen von Humaninsulin sowie Metformin zu entnehmen.</p> <p>d: Als Optimierung des Humaninsulinregimes wird eine konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder eine ICT unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Lebenssituation angesehen. Im Rahmen einer ICT ist die Einnahme eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft indiziert.</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1, 4-7)</p>				

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

Sowohl bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dapagliflozin als auch bei den Wirkstoffen der zVT Metformin, Humaninsulin und Liraglutid handelt es sich um kontinuierliche Therapien, sodass von 365 Behandlungstagen im Jahr ausgegangen wird.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dapagliflozin (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:*

- *als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.*
- *zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.*

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 10 mg Dapagliflozin, die täglich zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit einzunehmen ist. Eine Dosistitration ist nicht vorgesehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformation der Humaninsuline sind die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu Insulindosierschema (Menge und Applikationszeitpunkte) patientenindividuell festzulegen und dabei sind auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen. Dabei gibt es keine festen Regeln für das Insulindosierschema hinsichtlich Tagesdosis und Zeitpunkt der Anwendung, sodass eine Vielzahl von verschiedenen Schemata möglich ist. Beispielhaft werden Angaben aus den Fachinformationen von Insuman[®] Basal oder Insuman[®] Rapid dargestellt.

Humaninsulin (z. B. Insuman® Basal (NPH-Insulin) oder Insuman® Rapid (Bolusinsulin))

Humaninsulin wird zur Behandlung des DM eingesetzt, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt bei 0,5–1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40–60 % des Tagesbedarfes. Insuman Basal wird 45–60 min vor einer Mahlzeit, Insuman Rapid 15–20 min vor einer Mahlzeit subkutan injiziert. Der Behandlungsmodus wird als kontinuierlich/1-2 x täglich dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit pro Patient variieren kann.

Metformin (z. B. Metformin Hexal)

Metformin wird eingesetzt zur Therapie des T2DM; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metformin einmal täglich. Die Filmtabletten sind unzerkaut während oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Nach 10–15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metformin, verteilt auf 2 oder 3 Einnahmen.

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der Wirkstoffe Humaninsulin und Metformin als zVT der Teilpopulationen wurden den jeweiligen Fachinformationen sowie dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Inulin deglutec entnommen.

Optimierung der Humaninsulintherapie***Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin, z. B. Huminsulin Profil III)***

Ein Mischinsulin ist eine definierte Fertigmischung aus Normal- und Basalinsulin. Sie wurde entwickelt, um dem Patienten das Mischen der Insulin-Zubereitungen zu ersparen. Das Therapieschema eines Patienten sollte auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren. Mischinsulin ist eine sterile Suspension von Insulin human in einem Verhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin und ist subkutan zu applizieren.

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)***Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw. Humaninsulin (Bolusinsulin)***

Im Rahmen einer Insulintherapie sind eine Vielzahl von verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen.

Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40–60 % des Tagesbedarfes. Insuman Basal wird 45–60 min vor einer Mahlzeit, Insuman Rapid 15–20 min vor einer Mahlzeit subkutan injiziert. Der Behandlungsmodus wird als kontinuierlich/1-3 x täglich dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit pro Patient variieren kann.

Liraglutid (z .B. Victoza®)

Liraglutid wird eingesetzt zur Behandlung des unzureichend kontrollierten T2DM als Zusatz zu einer Diät oder körperlichen Aktivität. Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren kann Liraglutid 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. Liraglutid wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten als s. c.-Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht. Nachdem der passendste Tageszeitpunkt gewählt wurde, sollte Liraglutid vorzugsweise zur gleichen Tageszeit injiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^{b,c}			
Dapagliflozin (Forxiga®) (ggf. + SoC)	Kinder und Jugendliche mit T2DM	<u>Dapagliflozin</u> kontinuierlich 1 x täglich; p. o. <u>SoC</u> patientenindividuell unterschiedlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich 1–2 x täglich; s. c.	365
ggf. + Metformin		kontinuierlich 2–3 x täglich; p. o.	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)
Optimierung der Humaninsulin-Therapie ^d konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich 1–2 x täglich; s. c.	365
		kontinuierlich 2–3 x täglich; p. o.	365
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)			365
Humaninsulin (Bolusinsulin)		kontinuierlich 3 x täglich; s. c.	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich 1–2 x täglich; s. c.	365
Liraglutid		kontinuierlich 1 x täglich; s. c.	365

a: Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen wird.

B: Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM (entspricht einer patientenindividuellen Basistherapie (SoC)) verabreicht werden.

C: Als SoC wird eine patientenindividuelle Basistherapie zur Behandlung des T2DM gemäß der aktuell gültigen Leitlinien definiert. Die Behandlungsmodi sind den relevanten Fachinformationen von Humaninsulin sowie Metformin zu entnehmen.

D: Als Optimierung des Humaninsulinregimes wird eine konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder eine ICT unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Lebenssituation angesehen. Im Rahmen einer ICT ist die Einnahme eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft indiziert.

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1, 4-7)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe ^b (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient ^c (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel^{c,d}				
Dapagliflozin (Forxiga [®]) ggf. + SoC	Kinder und Jugendliche mit T2DM	365	<u>Dapagliflozin</u> 1 Tablette á 10 mg <u>SoC</u> patientenindividuell unterschiedlich	<u>Dapagliflozin</u> 3.650 mg <u>SoC</u> patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	365	0,7–2,0 I. E. pro kg KG/Tag	13.110 I. E.–41.413 I. E.
		365	500–2000 mg	182.500 mg–730.000 mg
Optimierung der Humaninsulin-Therapie ^d		365		
konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin		365	0,7–2,0 I. E. pro kg KG/Tag	13.110 I. E.–41.413 I. E.
		365	500–2000 mg	182.500 mg–730.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe ^b (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient ^c (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Humaninsulin (Bolusinsulin)		365	0,7–2,0 I. E. pro kg KG/Tag	5.244 I. E.–24.848 I. E
Humaninsulin (NPH-Insulin)		365	0,7–2,0 I. E. pro kg KG/Tag	5.244 I. E.–24.848 I. E
Liraglutid		365	1,2–1,8 mg	438 mg–657 mg

a: Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen wird.

b: Laut WHO-Definition sind Jugendliche von 10–18 Jahren in der Pubertät (8). Für die Berechnung des Verbrauchs wird daher ein Dosierungsbedarf von 0,7–2 I. E./kg KG für Kinder bzw. Jugendliche im Alter von 10–18 Jahren verwendet (9).

c: Für die Berechnung des Jahresverbrauches pro Patient wird das gewichtete Durchschnittsgewicht von Jungen und Mädchen im Alter von 10–18 Jahren von 51,31–56,73 kg berücksichtigt (10).

c: Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM (entspricht einer patientenindividuellen Basistherapie (SoC)) verabreicht werden.

d: Als SoC wird eine patientenindividuelle Basistherapie zur Behandlung des T2DM gemäß der aktuell gültigen Leitlinien definiert. Die Behandlungsmodi sind den relevanten Fachinformationen von Humaninsulin sowie Metformin zu entnehmen.

d: Als Optimierung des Humaninsulinregimes wird eine konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder eine ICT unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Lebenssituation angesehen. Im Rahmen einer ICT ist die Einnahme eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft indiziert.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1, 3)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen wurden den Fachinformationen zu Dapagliflozin sowie Humaninsulin und Metformin entnommen. Für die Berechnung des Jahresverbrauches pro Patient wurde der Tagesverbrauch/ bzw. die -dosis mit der Anzahl der Behandlungstage multipliziert. Die Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Mikrozensus von 2013 wird für Mädchen und Jungen im Alter von 10–18 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 51,31–56,73 kg herangezogen (10).

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Dapagliflozin berechnet sich ein Jahresverbrauch wie folgt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$$

Der Jahresverbrauch für Dapagliflozin für Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren liegt somit bei 3.650 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie**Humaninsulin**

Um den Jahresverbrauch von Humaninsulin für Mädchen und Jungen (10–18 Jahre) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 51,31 kg bis 56,73 kg zu errechnen wird zunächst der Verbrauch (I. E.) pro kg KG pro Tag berechnet. Dieser wird dann mit den Behandlungstagen (365 Tage) multipliziert (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Berechnung Jahresverbrauch von Humaninsulin für Mädchen und Jungen im Alter von 10–18 Jahren

Mädchen	Jungen
Verbrauch ^a pro kg KG/Tag	
0,7 I. E.*51,31 kg = 35,92 I. E. 2,0 I. E.*51,31 kg = 102,62 I. E.	0,7 I. E.*56,73 kg = 39,71 I. E. 2,0 I. E.*56,73 kg = 113,46 I. E.
Jahresverbrauch ^b	
365*35,92 I. E. = 13.110 I. E. 365*102,62 I. E. = 37.456 I. E.	365*39,71 I. E. = 14.495 I. E. 365*113,46 I. E. = 41.413 I. E.
Spanne: 13.110 I. E.–41.413 I. E.	
<p>a: Laut WHO-Definition sind Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren in der Pubertät (8), sodass ein Dosierungsbedarf von 0,7–2 I. E./kg Körpergewicht für Kinder in der Pubertät angenommen wird.</p> <p>b: Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte des Jahresverbrauches ohne Nachkommastellen angegeben. In der Exceltabelle zur Kostenberechnung mit nicht gerundeten Zahlenwerten gerechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>	

Der Jahresverbrauch für Humaninsulin für Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 51,31–56,73 kg liegt somit bei 13.110 I. E.–41.413 I. E..

Metformin

Für Metformin berechnet sich ein Jahresverbrauch wie folgt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$365 \times 500 \text{ mg} = 182.500 \text{ mg}$$

$$365 \times 2.000 \text{ mg} = 730.000 \text{ mg}$$

Der Jahresverbrauch für Metformin für Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren liegt somit bei 182.500 mg–730.000 mg.

Optimierung der Humaninsulintherapie***Konventionelle Insulintherapie***

Huminsulin Profil III ist eine sterile Suspension von Insulin human in einem Verhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin. Huminsulin Profil III ist subkutan zu applizieren. Ein Mischinsulin ist eine definierte Fertigmischung aus Normal- und Basalinsulin. Sie wurde entwickelt, um dem Patienten das Mischen der Insulin-Zubereitungen zu ersparen. Das Therapieschema eines Patienten sollte auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren. Die Dosierung erfolgt gewichtsabhängig und der Dosierungsbedarf für Kinder bzw. Jugendliche im Alter von 10–18 Jahren liegt bei 0,7 bis 2 I. E./kg KG (Tabelle 3-13).

Der Jahresverbrauch für eine konventionelle Insulintherapie im Rahmen einer Optimierung der Humaninsulintherapie bei Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 51,31–56,73 kg liegt bei 13.110 I. E.–41.413 I. E..

Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Für eine ICT werden NPH-Insulin und Bolusinsulin angewendet. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40–60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeit-abhängiges Bolusinsulin gedeckt.

Tabelle 3-14: Berechnung des Jahresverbrauch von Humaninsulin unter Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarfs für Mädchen und Jungen im Alter von 10–18 Jahren

Mädchen	Jungen
Verbrauch ^a pro kg KG/Tag	
0,7 I. E.*51,31 kg = 35,92 I. E. 2,0 I. E.*51,31 kg = 102,62 I. E.	0,7 I. E.*56,73 kg = 39,71 I. E. 2,0 I. E.*56,73 kg = 113,46 I. E.
Jahresverbrauch ^b	
365*35,92 I. E. = 13.110 I. E. 365*102,62 I. E. = 37.456 I. E.	365*39,71 I. E. = 14.495 I. E. 365*113,46 I. E. = 41.413 I. E.
Spanne: 13.110 I. E.–41.413 I. E.	
Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarf von 40-60 %	
13.109 I. E.*40 % = 5.244 I. E.	41.412 I. E.* 60 % = 24.848 I. E.
Spanne: 5.244 I. E.–24.848 I. E.	
<p>a: Laut WHO-Definition sind Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren in der Pubertät (8), sodass ein Dosierungsbedarf von 0,7–2 I. E./kg Körpergewicht für Kinder in der Pubertät angenommen wird.</p> <p>b: Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte des Jahresverbrauches ohne Nachkommastellen angegeben. In der Exceltabelle zur Kostenberechnung mit nicht gerundeten Zahlenwerten gerechnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>	

Der Jahresverbrauch für eine ITC im Rahmen einer Optimierung der Humaninsulintherapie bei Kinder und Jugendliche von 10–18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 51,31 kg bis 56,73 kg Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarf von 40–60 % liegt bei 5.244 I. E.–24.848 I. E..

Liraglutid

Für Liraglutid berechnet sich ein Jahresverbrauch wie folgt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$365 \times 1,2 \text{ mg} = 438 \text{ mg}$$

$$365 \times 1,8 \text{ mg} = 657 \text{ mg}$$

Der Jahresverbrauch für Liraglutid für Kinder und Jugendliche von 10–17 Jahren liegt somit bei 438 mg–657 mg.

Alle Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (3).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^e
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin (Forxiga [®]) ggf. + SoC	Forxiga [®] 10 mg Filmtabletten (98 Stk.) 158,48 € <u>SoC</u> Patientenindividuell unterschiedlich.	156,71 € [0,00 €; 1,77 €] <u>SoC</u> Patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin ggf. + Metformin	INSUMAN Basal 100 I. E./mL Injektionssuspension in einer Patrone (8922851) (10 Stk. je 3 mL) 89,70 € METFORMIN HEXAL 500 mg Filmtabletten (180 Stk.) 16,24 € METFORMIN HEXAL 850 mg Filmtabletten (180 Stk.) 18,11 € METFORMIN HEXAL 1.000 mg Filmtabletten (180 Stk.) 18,84 €	81,71 € [6,22 €; 1,77 €] 14,06 € [0,41 €; 1,77 €] 15,78 € [0,56 €; 1,77 €] 16,45 € [0,62 €; 1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^e
Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin	HUMINSULIN Profil III für Pen Injektionssuspension (7273729) (10 Stk. je 3 mL) 89,70 € METFORMIN HEXAL 500 mg Filmtabletten (180 Stk.) 16,24 € METFORMIN HEXAL 850 mg Filmtabletten (180 Stk.) 18,11 € METFORMIN HEXAL 1.000 mg Filmtabletten (180 Stk.) 18,84 €	81,71 € [6,22 €; 1,77 €] 14,06 € [0,41 €; 1,77 €] 15,78 € [0,56 €; 1,77 €] 16,45 € [0,62 €; 1,77 €]
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (Bolusinsulin) Humaninsulin (NPH-Insulin)	INSUMAN Rapid 100 I. E./mL Injektionslösung in einer Patrone (8923000) (10 Stk. je 3 mL) 89,70 € INSUMAN Basal 100 I. E./mL Injektionssuspension in einer Patrone (8922851) (10 Stk. je 3 mL) 89,70 €	81,71 € [6,22 €; 1,77 €] 81,71 € [6,22 €; 1,77 €]
Liraglutid	VICTOZA 6 mg/mL Injektionslösung in einem Fertigpen (3277707) (10 Stk. je 3 mL) 570,70 €	537,94 € [30,99 €; 1,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^c
<p>a: Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM (entspricht einer patientenindividuellen Basistherapie (SoC)) verabreicht werden.</p> <p>b: Als SoC wird eine patientenindividuelle Basistherapie zur Behandlung des T2DM gemäß der aktuell gültigen Leitlinien definiert. Die Behandlungsmodi sind den relevanten Fachinformationen von Humaninsulin und Metformin zu entnehmen.</p> <p>c: Gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11, 12)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT im AWG wurden der LAUER-TAXE® entnommen (Stand: 15.10.2021 (11)). In Tabelle 3-15 sind der Apothekenabgabepreis sowie die Kosten nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin sowie die Wirkstoffe der zVT Humaninsulin und Metformin dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zur Packungsgröße bzw. zu den Preisen bilden dabei den Stand der LAUER-TAXE vom 15.10.2021 ab (11).

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Dapagliflozin (98 Filmtabletten) mit einer Wirkstoffstärke von 10 mg beträgt 158,48 €. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Weitere Rabatte müssen nicht berücksichtigt werden. Somit fallen für Dapagliflozin nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Kosten in Höhe von 156,71 € an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Für Humaninsulin (NPH- oder Bolusinsulin sowie Mischinsulin; 100 I. E./mL Injektionslösung oder Injektionssuspension in einer Patrone oder Injektionssuspension für Pen (10 Stk. je 3 mL)) liegt ein Festbetrag von 89,70 € zu Grunde. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Der Rabatt für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a SGB V beträgt 6,22 €.

Somit fallen für Humaninsulin nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Kosten in Höhe von 81,71 € an.

Metformin

Für Metformin (1.000 mg Filmtabletten (180 Stk.)) liegt ein Festbetrag von 18,84 € zu Grunde. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Der Rabatt für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a SGB V beträgt 0,62 €. Somit fallen für Metformin nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Kosten in Höhe von 16,45 € an.

Liraglutid

Für Liraglutid (Injektionslösung in einem Fertigpen 6 mg/mL (10 Stk je 3 mL)) beträgt der Apothekenabgabepreis für eine Packung 570,70 €. Der gesetzliche Apothekenabschlag beträgt nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Präparate 1,77 €. Der Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel beträgt 30,99 €. Somit fallen für Liraglutid nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte Kosten in Höhe von 537,94 € an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel^{b,c}				
Dapagliflozin (Forxiga [®]) ggf. + SoC	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	1–2 x täglich	365–730
		Blutzuckerteststreifen	1–3 x täglich	365–1.095
		Lanzetten	1–3 x täglich	365–1.095
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	1–2 x täglich	365–730
		Blutzuckerteststreifen	1–3 x täglich	365–1.095
		Lanzetten	1–3 x täglich	365–1.095
		Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	1–2 x täglich	365–730
		Blutzuckerteststreifen	1–3 x täglich	365–1.095
		Lanzetten	1–3 x täglich	365–1.095
		Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (Bolusinsulin) Humaninsulin (NPH-Insulin)		Einmalnadeln	4–5 x täglich	1.460–1.825
		Blutzuckerteststreifen	4–6 x täglich	1.460–2.190
		Lanzetten	4–6 x täglich	1.460–2.190
Liraglutid		Einmalnadeln	1 x täglich	365
<p>a: Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1–3 x täglich durchgeführt werden.</p> <p>b: Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM (entspricht einer patientenindividuellen Basistherapie (SoC)) verabreicht werden.</p> <p>c: Für Dapagliflozin als Monotherapie sind keine zusätzlichen Leistungen gemäß Fachinformation durch die GKV zu erbringen. Nur wenn Insulin oder Liraglutid Teil der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) ist, werden zusätzliche GKV-Leistungen notwendig.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind gemäß G-BA Vorgaben nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten sowie anfallende Kosten für Routineuntersuchungen wie z. B. Bestimmung des Blutbilds oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, werden analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM nicht berücksichtigt (13).

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Dapagliflozin als Monotherapie sind keine zusätzlich notwendigen Leistungen gemäß Fachinformation durch die GKV zu erbringen.

Dapagliflozin kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM verabreicht werden. Im Zuge einer patientenindividuellen Basistherapie könnten für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln sowie Lanzetten und Blutzuckerteststreifen angesetzt werden. Bei jeder Applikation von Humaninsulin ist der Patient gemäß Fachinformation angewiesen, eine neue Nadel zu verwenden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln sowie Lanzetten und Blutzuckerteststreifen angesetzt (14). Bei jeder Applikation von Humaninsulin ist der Patient gemäß Fachinformation angewiesen, eine neue Nadel zu verwenden.

Metformin

Die Fachinformation Metformin empfiehlt eine Kontrolle der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen (4). Dabei handelt es sich jedoch um eine Routineuntersuchung, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgeht und wird daher nicht in Tabelle 3-16 als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt.

Liraglutid

Für die Behandlung mit Liraglutid werden Einmalnadeln (einmal täglich) benötigt, die als zusätzlich notwendige Leistungen der GKV zulasten gelegt werden (14).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Einmalnadeln	0,20 €
Blutzuckerteststreifen	0,37 €
Lanzetten	0,02 €
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Dapagliflozin als Monotherapie sind keine zusätzlich notwendigen Leistungen gemäß Fachinformation durch die GKV zu erbringen.

Dapagliflozin kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM verabreicht werden. Im Zuge einer patientenindividuellen Basistherapie könnten für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln sowie Lanzetten und Blutzuckerteststreifen angesetzt werden. Bei jeder Applikation von Humaninsulin ist der Patient gemäß Fachinformation angewiesen, eine neue Nadel zu verwenden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln sowie Lanzetten und Blutzuckerteststreifen angesetzt (14). Bei jeder Applikation von Humaninsulin ist der Patient gemäß Fachinformation angewiesen, eine neue Nadel zu verwenden.

Metformin

Die Fachinformation Metformin von empfiehlt eine Kontrolle der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen (4). Dabei handelt es sich jedoch um eine Routineuntersuchung, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgeht und wird daher nicht in Tabelle 3-16 als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt.

Liraglutid

Für die Behandlung mit Liraglutid werden Einmalnadeln (einmal täglich) benötigt, die als zusätzlich notwendige Leistungen der GKV zulasten gelegt werden (14).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel^{b,c}			
Dapagliflozin (Forxiga®) ggf. + SoC	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	72,82 €–145,64 €
		Blutzuckerteststreifen	135,05 €–405,15 €
		Lanzetten	7,48 €–22,45 €
		Summe	215,35 €–573,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Humaninsulin ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	72,82 €–145,64 €
		Blutzuckerteststreifen	135,05 €–405,15 €
		Lanzetten	7,48 €–22,45 €
		Summe	215,35 €–573,23 €
		Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	72,82 €–145,64 €
		Blutzuckerteststreifen	135,05 €–405,15 €
		Lanzetten	7,48 €–22,45 €
		Summe	215,35 €–573,23 €
		Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (Bolusinsulin) Humaninsulin (NPH-Insulin)	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	291,27 €–364,09 €
		Blutzuckerteststreifen	540,20 €–810,30 €
Lanzetten		29,93 €–44,90 €	
Summe		861,40 €–1.219,28 €	
Liraglutid		Einmalnadeln	72,82 €
<p>a: Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1–3 x täglich durchgeführt werden.</p> <p>b: Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM (entspricht einer patientenindividuellen Basistherapie (SoC)) verabreicht werden.</p> <p>c: Für Dapagliflozin als Monotherapie sind keine zusätzlichen Leistungen gemäß Fachinformation durch die GKV zu erbringen. Nur wenn Insulin oder Liraglutid Teil der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) ist, werden zusätzliche GKV-Leistungen notwendig.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>			

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Dapagliflozin als Monotherapie sind keine zusätzlich notwendigen Leistungen durch die GKV gemäß Fachinformation zu erbringen.

Dapagliflozin kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM verabreicht werden. Im Zuge einer patientenindividuellen Basistherapie könnten für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln sowie Lanzetten und Blutzuckerteststreifen Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Summe von 215,35 €–573,23 € entstehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Für die Behandlung mit Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) entstehen durch die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln sowie Lanzetten und Blutzuckerteststreifen Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Summe von 215,35 €–573,23 €.

Metformin

Für Metformin sind keine zusätzlich notwendigen Leistungen durch die GKV gemäß Fachinformation zu erbringen.

Liraglutid

Für die Behandlung mit Liraglutid sind zusätzliche GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln notwendig und die Zusatzkosten belaufen sich auf 72,82 €.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Es wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr anhand des Jahresverbrauches an Packungen und der Arzneimittelkosten pro Packung berechnet.

Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dapagliflozin (Forxiga [®]) ggf. + SoC	3.650 mg	3,72	583,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Humaninsulin	13.110 I. E.–41.413 I. E.	4,37–13,80	357,06 €–1.127,95 €
ggf. + Metformin	182.500 mg–730.000 mg	1,01–4,06	16,68 €–66,71 €
Optimierung der Humaninsulin-Therapie			
konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	13.110 I. E.–41.413 I. E.	4,37–13,80	357,06 €–1.127,95 €
ggf. + Metformin	182.500 mg–730.000 mg	1,01–4,06	16,68 €–66,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)			
Humaninsulin (Bolusinsulin)	5.244 I. E.–24.848 I. E	1,75–8,28	142,83 €–676,77 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	5.244 I. E. – 24.848 I. E	1,75–8,28	142,83 €–676,77 €
Liraglutid	438 mg–657 mg	2,43–3,65	1.308,99 €–1963,48 €
<p>a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>			

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin (Forxiga®) ggf. + SoC	Kinder und Jugendliche mit T2DM	583,66 €	ggf. 215,35 €– 573,23 € ^a	Nicht zutreffend.	583,66 € ggf. 799,01 €– 1.156,90 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Humaninsulin ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	357,06 €– 1.127,95 €	215,35 €– 573,23 €	Nicht zutreffend.	572,41 €– 1.701,18 €
Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin		16,68 €– 66,71 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	16,68 €– 66,71 €
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (Bolusinsulin)		357,06 €– 1.127,95 €	215,35 €– 573,23 €	Nicht zutreffend.	572,41 €– 1.701,18 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)		16,68 €– 66,71 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	16,68 €– 66,71 €
Liraglutid		142,83 €– 676,77 €	861,40 €– 1.219,28 €	Nicht zutreffend.	1.218,46 €– 2.347,23 €
		142,83 €– 676,77 €		Nicht zutreffend.	1.218,46 €– 2.347,23 €
		1.380,99 €– 1.963,48 €	72,81 €	Nicht zutreffend.	1.381,80 €– 2.036,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
<p>a: Für Dapagliflozin als Monotherapie sind keine zusätzlichen Leistungen gemäß Fachinformation durch die GKV zu erbringen. Nur wenn Insulin bzw. Liraglutid Teil der patientenindividuellen Hintergrundtherapie (SoC) ist, werden zusätzliche GKV-Leistungen notwendig.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (3)</p>					

Zu bewertendes Arzneimittel

Eine Packung Dapagliflozin 10 mg enthält 98 Filmtabletten. Bei einer kontinuierlichen Einnahme und somit 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3,72 Packungen pro Jahr. Um die Jahrestherapiekosten zu erhalten, wurde die Anzahl der Packungen pro Jahr mit den Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte multipliziert. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen müssen nur berücksichtigt werden, wenn Dapagliflozin zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM verabreicht wird. Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr betragen dann 215,35 €–573,23 €. Für Dapagliflozin als Monotherapie betragen die Jahrestherapiekosten 583,66 € (Tabelle 3-20), anderenfalls belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 799,01 €–1.156,90 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Humaninsulin

Eine Packung Humaninsulin als Injektionssuspension in einer Patrone enthält 10 Patronen je 3 mL. Der Jahresverbrauch an Humaninsulin (NPH- und Bolusinsulin) liegt bei einer kontinuierlichen Therapie von 365 Behandlungstagen bei 4,37–13,80 Packungen pro Jahr. Unter Einbezug der Kosten pro Packung sowie den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten 572,41 €–1.701,18 € (Tabelle 3-20).

Der Jahresverbrauch an Humaninsulin im Rahmen einer ICT, unter Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarf von 40–60 % des Insulin-Tagesbedarfs, liegt bei einer kontinuierlichen Therapie von 365 Behandlungstagen 1,75–8,28 Packungen. Unter Einbezug der Kosten pro Packung sowie den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten 1.218,46 €–2.347,23 € (Tabelle 3-20).

Metformin

Eine Packung Metformin 1.000 mg enthält 180 Filmtabletten. Bei einer kontinuierlichen Einnahme und somit 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1,01–4,06 Packungen. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen müssen nicht berücksichtigt werden. Unter Einbezug der Kosten pro Packung ergeben sich somit die Jahrestherapiekosten in Höhe von 16,68 €–66,71 € (Tabelle 3-20).

Liraglutid

Eine Packung Liraglutid als Injektionslösung in einem Fertigpen enthält 10 Stk. je 3 mL. Der Jahresverbrauch für Liraglutid liegt bei einer kontinuierlichen Therapie von 365 Behandlungstagen bei 2,43–3,65 Packungen pro Jahr. Unter Einbezug der Kosten pro Packung sowie den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten 1.381,80 €–2.036,30 € (Tabelle 3-20).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung des T2DM eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind.

Frühe Nutzenbewertung/Arzneimittel-Richtlinie/Praxisverwaltungssoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, u. a. auch zu SGLT-2-Inhibitoren, gehen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie ein und sollen somit bei der Therapieauswahl durch den Arzt berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes werden diese Informationen perspektivisch in der Praxisverwaltungssoftware des Arztes abgebildet, so dass diese künftig noch unmittelbarer beim Verordnungsvorgang zur Verfügung stehen.

Patienten mit Kontraindikationen

Die Fachinformation nennt als Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Dapagliflozin nur die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats (1). Es sind daher nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen zu erwarten.

Therapieabbrüche

Aus der durchgeführten klinischen randomisierten Studie ist für Dapagliflozin + SoC gegenüber Placebo + SoC die Abbruchquote wegen unerwünschter Ereignisse geringer (2,6 % vs. 3,0 %). Aufgrund dieser Daten ist keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs zu erwarten.

Patientenpräferenzen

In den Studien DECLARE-TIMI-58 sowie in der DAPA-CKD, die T2DM-Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion einschließen, konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Dapagliflozin positive kardiovaskuläre Effekte, die Reduktion der Mortalität und der Morbidität aufgrund von Herzversagen, erzielt werden konnten (15). Ebenso wurden nephroprotektive Effekte, in Form einer Senkung des Risikos für neue oder sich verschlechternde Nephropathien, beobachtet (16-18). Es wird angenommen, dass die beschriebenen Vorteile, die in Studien mit erwachsenen T2DM-Patienten nachgewiesen werden konnten, auf die pädiatrische Population übertragbar sind.

Der Wirkstoff Dapagliflozin ermöglicht der pädiatrischen T2DM Population einen neuartigen insulinunabhängigen Therapieansatz und bietet als orales Antidiabetikum mit einmaliger täglicher Einnahme optimale Voraussetzungen für die Einhaltung der Therapieadhärenz der jungen heranwachsenden Patienten. Im Vergleich dazu kann Insulintherapie die Stoffwechselsituation der jungen Patienten oftmals zusätzlich verschlechtern, da diese oftmals mit Gewichtszunahmen einhergeht. Zudem können erhebliche Komplikationen des T2DM in Form von schweren Hypoglykämien auftreten. Somit könnten die T2DM-Patienten vom insulinunabhängigen Wirkmechanismus von Dapagliflozin profitieren, da dieser das Risiko für Hypoglykämien senkt.

Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich

Es wird davon ausgegangen, dass eine Anwendung überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich stattfindet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der beschriebenen Faktoren und erwarteten Versorgungsanteilen ist zunächst mit niedrigeren als den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten zu rechnen. Aufgrund des guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Dapagliflozin ist ein zügiger Anstieg der Marktdurchdringung zu erwarten. Insgesamt ist die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Vergleich zu den weiteren zugelassenen Indikationen von Dapagliflozin klein.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer sowie zum Verbrauch bzw. Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT in den Abschnitten 3.3.2 und 3.3.3 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 4-7).

Die dargestellten Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 basieren auf den Angaben aus der LAUER-TAXE (Stand: 15.10.2021 (11)). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT wurden entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 4-7).

Angaben zu dem erwarteten Versorgungsanteil von Dapagliflozin im vorliegenden AWG wurden interne Quellen der AstraZeneca GmbH herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca AB. *"Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)"*. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Plaque-Psoriasis)"*. 2015.
3. AstraZeneca. *"Exceltabelle zur Kostenberechnung"*. 2021.
4. Hexal AG. *"Metformin HEXAL® (Stand: August 2017)"*. 2017.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Insuman® Rapid 40 I.E./ml Durchstechflasche; Insuman® Rapid 100 I.E./ml Durchstechflasche (Stand: Juli 2020)"*. 2020.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Insuman® Basal; Insuman® Basal SoloStar® (Stand: Juli 2020)"*. 2020.
7. Novo Nordisk A/S. *"Victoza® 6 mg/ml - Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September 2020)"*. 2020.
8. World Health Organization (WHO). Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, and Ageing 2021 [Available from: <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/ageing-data>].
9. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes"*. Pediatric Diabetes. 2014;15 Suppl 20:115-134.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Dossierbewertung - Insulin deglutec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A15-10)"*. 2015.
11. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE Online 2021 [Available from: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *"Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Beziehungen zu Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen (§130 sowie §130a)"*. 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)"*. 2015.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2))"*. 2019.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. *"Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes"*. The New England Journal of Medicine. 2019;380 (4):347-357.
16. Hallow KM, Greasley PJ, Helmlinger G, Chu L, Heerspink HJ, Boulton DW. *"Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data"*. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2018;315 (5):F1295-F1306.
17. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al. *"Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;35 (2):274-282.
18. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. *"Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease"*. The New England Journal of Medicine. 2020;383 (15):1436-1446.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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 (1).

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 glomerulären Filtrationsrate (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).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes 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.

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Die glukosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig und bei Patienten mit einer GFR < 45 mL/min reduziert und sie bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

In einer Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit moderater Niereninsuffizienz (GFR < 60 mL/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Patienten Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

Leberfunktionsstörungen

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

Anwendung bei Patienten mit Risiko für das Auftreten eines Volumenmangels und/oder Hypotonie

Aufgrund des Wirkmechanismus steigert Dapagliflozin die Diurese, dies kann zu einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks führen, welches in klinischen Studien beobachtet wurde (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Dies kann bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein.

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

Im Falle interkurrenter Erkrankungen, die zu einem Volumenmangel führen können (z. B. eine gastrointestinale Erkrankung), wird eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Messungen des Blutdrucks, Labortests einschließlich Hämatokriten und Elektrolyte) empfohlen.

Bei Patienten, die einen Volumenmangel entwickeln, wird ein zeitweiliges Absetzen der Behandlung mit Dapagliflozin empfohlen, bis der Volumenmangel korrigiert worden ist (Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Diabetische Ketoazidose

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

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

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

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörper-Konzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörper-Konzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörper-Konzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

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

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit T2DM und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird, und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. SGLT-2-Inhibitoren sollten bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet. Dapagliflozin sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

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

Harnwegsinfektionen

Die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn ist möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen verbunden; daher sollte ein zeitweiliges Absetzen von Dapagliflozin während der Behandlung einer Pyelonephritis oder Urosepsis in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Herzinsuffizienz

Erfahrungen mit Dapagliflozin bei Patienten mit NYHA-Klasse IV sind begrenzt.

Chronische Niereninsuffizienz

Es gibt keine Erfahrungen mit Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten ohne Diabetes, die keine Albuminurie haben. Patienten mit Albuminurie profitieren möglicherweise mehr von einer Behandlung mit Dapagliflozin.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen T2DM- Langzeitstudien mit SGLT-2-Inhibitoren beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Es ist wichtig, Patienten mit Diabetes hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Urin-Laborauswertungen

Aufgrund des Wirkmechanismus fällt der Test auf Glucose im Harn bei Patienten, die Forxiga einnehmen, positiv aus.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und insulinotrope Wirkstoffe

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Dapagliflozin

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

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Rifampicin (einem Induktor verschiedener aktiver Transporter und Wirkstoff- metabolisierender Enzyme) wurde eine 22 %ige Abnahme der systemischen Exposition (AUC) gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose-Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ein klinisch relevanter Effekt mit anderen Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) ist nicht zu erwarten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Dapagliflozin und Mefenaminsäure (einem UGT1A9-Inhibitor) wurde eine 55 %ige Zunahme der systemischen Exposition gegenüber Dapagliflozin beobachtet, jedoch ohne klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Glucose- Ausscheidung mit dem Harn über 24 Stunden. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Auswirkungen von Dapagliflozin auf andere Arzneimittel

In Wechselwirkungsstudien mit gesunden Probanden, in denen hauptsächlich ein Einzeldosis-Design angewendet wurde, veränderte Dapagliflozin nicht die Pharmakokinetik von Metformin, Pioglitazon, Sitagliptin, Glimepirid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid, Valsartan, Digoxin (einem P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat) oder Warfarin (S-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat), oder die blutgerinnungshemmenden Wirkungen von Warfarin gemäß International Normalized Ratio (INR)-Messung.

Die Kombination einer Dapagliflozin-Einzeldosis von 20 mg und Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) führte zu einem 19 %igen Anstieg der AUC von Simvastatin und zu einem 31 %igen Anstieg der AUC von Simvastatinsäure. Die Erhöhung der Expositionen gegenüber Simvastatin und Simvastatinsäure wird nicht als klinisch relevant erachtet.

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

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die angegebene Überschrift „*Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*“ entspricht dem Annex IIB des EPAR (2). Dort ist Folgendes aufgeführt:

„Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.“

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die angegebene Überschrift „*Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind*“ entspricht dem Annex IID des EPAR (2).

- Risikomanagement Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Tabelle 3-21 sind alle Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt.

Tabelle 3-21: Übersicht der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken		
Blasenkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Brustkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Prostatakrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Nicht zutreffend
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit NYHA-Klasse IV	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeitsicherheit in pädiatrischer Population (10 Jahre und älter)	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt (1).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 ausgeführten Informationen wurden der Fachinformation (1) sowie dem EPAR entnommen (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. "Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)". 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). "European Public Assessment Report (EPAR) of Dapagliflozin". 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: November 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. "Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)". 2021.