



IQWiG-Berichte – Nr. 1313

**Dapagliflozin
(Diabetes mellitus Typ 2 bei
Kindern und Jugendlichen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-167
Version: 1.0
Stand: 10.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-167

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, FAU Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Depke
- Lars Beckmann
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Marco Knelangen
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter

Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02725593

Keywords

Dapagliflozin, Diabetes Mellitus – Type 2, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02725593

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	16
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	18
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	18
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	21
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	22
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6 Versorgungsanteile	23
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	24
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	31
Anhang A	Suchstrategien.....	34
Anhang B	Beschreibung der Studie D1690C00017	35
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	4
Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	10
Tabelle 5: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	19
Tabelle 7: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	27
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin vs. Placebo	35
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin vs. Placebo	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ (Studie D1690C00017) 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	konventionelle Insulintherapie
FPG	Fasting Plasma Glukose (Nüchtern glukose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICT	intensivierte (konventionelle) Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
PK/PD	pharmakokinetisch-pharmakodynamisch
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung entweder als Monotherapie bei Metformin-unverträglichkeit oder zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) im Alter von 10 bis 17 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT)) ^{c, d, e}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.
c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.
d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.
e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierete Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im laufenden Verfahren nach Dossiereinreichung durch den G-BA am 11.01.2022 angepasst. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU in seinem Dossier sowohl von der ursprünglichen, als auch von der aktualisierten Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht.

Der Begründung des pU zur Abweichung von den Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend für die festgelegten Patientenpopulationen des G-BA gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 11.01.2022 durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Abweichung von Einteilung der Patientenpopulationen und zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA nicht sachgerecht

Der pU folgt weder der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 Patientenpopulationen, noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen bearbeitet er in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (Kinder und Jugendliche mit T2DM ab 10 Jahre und älter) gemeinsam betrachtet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt er dafür eine von ihm als „patientenindividuelle Therapie“ bezeichnete Behandlung unter Auswahl der Wirkstoffe Metformin, Insulin und Liraglutid fest. Er begründet dies mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und einer limitierten Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist weder ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf noch eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten eine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 keine relevante Studie zum Vergleich von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU betrachtet alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam in 1 Fragestellung und zieht dafür die Ergebnisse für die relevante Altersgruppe aus der RCT D1690C00017 sowie einen Evidenztransfer aus der Studie DECLARE TIMI 58 heran. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Weder die RCT D1690C00017, noch der vom pU vorgelegte Evidenztransfer eignen sich für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie D1690C00017

Bei der vom pU vorgelegten Studie D1690C00017 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis 24 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Die antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste.

Insgesamt wurden 72 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach dem Screening in einer 4-wöchigen Lead-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt und anschließend in den Interventionsarm (N = 39) und in den Vergleichsarm (N = 33) randomisiert wurden. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU aus der Studie D1690C00017 die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren heran, die in das zu bewertende neue Anwendungsgebiet fallen. Dies sind 29 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 24 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm gemäß den Vorgaben der Fachinformation mit Dapagliflozin behandelt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo. Anpassungen der bestehenden, stabilen antidiabetischen Therapie waren mit Ausnahme einer Dosisreduktion von Insulin bei multiplen oder schweren hypoglykämischen Episoden nicht erlaubt. In beiden Behandlungsarmen gab es bei anhaltender Hyperglykämie die Möglichkeit einer unverblindeten Rescue-Therapie mittels Insulin zusätzlich zur bestehenden antidiabetischen Therapie.

Primärer Endpunkt der Studie D1690C00017 war die Änderung des HbA1c-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie D1690C00017 nicht umgesetzt

Der pU legt für die Studie D1690C00017 keine Auswertungen für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vor. Stattdessen bearbeitet der pU in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die 2 Fragestellungen des G-BA ist auf Basis des Dossiers des pU somit nicht möglich.

Unabhängig von der fehlenden Aufteilung in die Patientenpopulationen, entspricht die in der Studie D1690C00017 durchgeführte Behandlung für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die 2 Patientenpopulationen des G-BA. So erhielten 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Eine Monotherapie mit Metformin ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet. Außerdem wäre bei einem mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % zu Studienbeginn bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). Optimierungen der antidiabetischen Therapie waren jedoch weder während des Screenings noch während der randomisierten Behandlungsphase erlaubt.

Zusammenfassend ist die vorgelegte Studie D1690C00017 nicht zur Nutzenbewertung geeignet, da weder eine getrennte Auswertung für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt noch die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Unabhängig davon wäre die Studie auch nicht für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU geeignet, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie durchgeführt, sondern die bestehende antidiabetische Therapie ohne Anpassung fortgeführt wurde.

Studie DECLARE-TIMI 58 für Evidenztransfer nicht geeignet

Der pU führt aus, dass Daten aus der Anwendung von Dapagliflozin bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar und damit für die Nutzenbewertung relevant seien. In seiner Argumentation bezieht sich der pU auf Ergebnisse der RCT DECLARE-TIMI 58 in Verbindung mit Daten zum pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD) Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 sowie der bereits weiter oben beschriebenen Studie D1690C00017.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Ergebnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 können nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragen werden, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen besteht. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM behandelt, die mindestens 40 Jahre alt waren und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen. Vor diesem Hintergrund sind auch die PK/PD-Daten aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017, die der pU als Beleg für die Vergleichbarkeit anführt, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusätzlich bestehen grundsätzliche Einwände gegen die Relevanz von Ergebnissen aus der Studie DECLARE-TIMI 58 für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin. Die Übertragung von Ergebnissen für die Nutzenbewertung von einer Fragestellung auf eine andere kann nur erfolgen, wenn Ergebnisse vorliegen, die für die Ausgangsfragestellung relevant sind. Da die Studie DECLARE-TIMI 58 aufgrund fehlender Umsetzung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des T2DM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, kann auch kein Evidenztransfer auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM erfolgen.

Zusammenfassung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen weder für Fragestellung 1 (Insulin-naive Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben) noch für Fragestellung 2 (Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben) geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin.

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naïve Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ist Metformin Mittel der ersten Wahl.
- c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.
- d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.
- e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
- CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung entweder als Monotherapie bei Metformin-unverträglichkeit oder zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) im Alter von 10 bis 17 Jahren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.
c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.
d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.
e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierete Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im laufenden Verfahren nach Dossiereinreichung durch den G-BA am 11.01.2022 angepasst [3]. Dabei wurde die ursprünglich festgelegte 3.

Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Metforminkontraindikation oder Unverträglichkeit entfernt. In den Hinweisen zur aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der G-BA davon aus, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metforminkontraindikation oder Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metforminkontraindikation oder Unverträglichkeit abgesehen. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU in seinem Dossier sowohl von der ursprünglichen als auch von der aktualisierten Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht.

Der Begründung des pU zur Abweichung von den Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend für die festgelegten Patientenpopulationen des G-BA gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 11.01.2022 [3] durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Abweichung von Einteilung der Patientenpopulationen und zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA nicht sachgerecht

Der pU folgt weder der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 Patientenpopulationen, noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stattdessen bearbeitet er in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (Kinder und Jugendliche mit T2DM ab 10 Jahre und älter) gemeinsam betrachtet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt er dafür eine von ihm als „patientenindividuelle Therapie“ bezeichnete Behandlung unter Auswahl der Wirkstoffe Metformin, Insulin und Liraglutid fest. Er begründet dies mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und einer limitierten Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist weder ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf noch eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten eine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen. Darüber hinaus geht aus den nationalen und internationalen Leitlinien [4-8] eindeutig hervor, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet definierte Patientenpopulationen mit klaren Therapieempfehlungen existieren. Die Darstellung in den Leitlinien entspricht dabei der durch den G-BA vorgenommenen Unterteilung in die 2 Patientenpopulationen sowie der jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4).

Der pU liefert somit insgesamt keine hinreichende Begründung zur Abweichung von den festgelegten Patientenpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [3].

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin (Stand zum 20.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 18.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dapagliflozin (letzte Suche am 20.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dapagliflozin (letzte Suche am 20.10.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 12.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A.

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 keine relevante Studie zum Vergleich von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM.

Der pU betrachtet alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam in 1 Fragestellung und zieht dafür die Ergebnisse für die relevante Altersgruppe [9,10] aus der RCT D1690C00017 [11-15] (zu Studien- und Interventionscharakteristika siehe Anhang B) sowie einen Evidenztransfer aus der Studie DECLARE TIMI 58 [16,17] heran.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Weder die RCT D1690C00017, noch der vom pU vorgelegte Evidenztransfer eignen sich für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie D1690C00017

Bei der vom pU vorgelegten Studie D1690C00017 handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Dapagliflozin mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis 24 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $\leq 11\%$ und einer Nüchternblutglukose (FPG) ≤ 255 mg/dl ($\leq 14,2$ mmol/l). Die antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien ≥ 8 Wochen

vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste.

Insgesamt wurden 72 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach dem Screening wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 4-wöchigen Lead-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt. Anschließend wurden 39 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 33 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht, Alter (≥ 18 Jahre vs. > 15 bis < 18 Jahre vs. ≤ 15 Jahre) und der Art der antidiabetischen Therapie (Metformin vs. Insulin vs. Insulin + Metformin). Für die Bewertung des Zusatznutzens für seine Fragestellung zieht der pU aus der Studie D1690C00017 die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren heran, die in das zu bewertende neue Anwendungsgebiet fallen. Dies sind 29 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 24 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Während der randomisierten Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm gemäß den Vorgaben der Fachinformation [18] mit Dapagliflozin behandelt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo. Anpassungen der bestehenden, stabilen antidiabetischen Therapie waren mit Ausnahme einer Dosisreduktion von Insulin bei multiplen oder schweren hypoglykämischen Episoden nicht erlaubt. In beiden Behandlungsarmen gab es die Möglichkeit einer unverblindeten Rescue-Therapie bei anhaltender Hyperglykämie mittels Insulin zusätzlich zur bestehenden antidiabetischen Therapie. Um für diese Rescue-Therapie infrage zu kommen, musste entweder in 1 Messung durch das Zentrallabor oder an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in der Blutzuckerselbstmessung eine FPG von $> 13,3$ mmol/l (> 240 mg/dl) gemessen worden sein, was jeweils durch eine weitere Messung des Zentrallabors bestätigt werden musste.

Primärer Endpunkt der Studie D1690C00017 war die Änderung des HbA1c-Wertes zum Ende der randomisierten Behandlungsphase. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die randomisierte Behandlungsphase dauerte 24 Wochen, an die sich eine 28-wöchige offene Extensionsphase anschloss, in der alle Patientinnen und Patienten Dapagliflozin erhielten. Die Patientinnen und Patienten wurden nach der Extensionsphase weitere 4 Wochen nachbeobachtet.

Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie D1690C00017 nicht umgesetzt

Der pU legt für die Studie D1690C00017 keine Auswertungen für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vor. Stattdessen bearbeitet der pU in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie für die 2 Fragestellungen des G-BA ist auf Basis des Dossiers des pU somit nicht möglich.

Unabhängig von der fehlenden Aufteilung in die Patientenpopulationen, entspricht die in der Studie D1690C00017 durchgeführte Behandlung für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die 2 Patientenpopulationen des G-BA. So erhielten 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Eine Monotherapie mit Metformin ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der G-BA weist darauf hin, dass das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des T2DM nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Da die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % aufwiesen ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen [4-8] für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). Optimierungen der antidiabetischen Therapie waren jedoch weder während des Screenings, noch während der randomisierten Behandlungsphase erlaubt. Die weiter oben beschriebene Möglichkeit einer Rescue-Therapie mittels Insulin nach mehrfacher Überschreitung einer FPG $> 13,3$ mmol/l (> 240 mg/dl) entspricht dabei keiner leitlinienkonformen Therapieoptimierung und nicht der vom G-BA geforderten Therapieeskalation und erfolgte darüber hinaus insgesamt nur bei 4 Patientinnen und Patienten. Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich dabei auch in den nahezu unveränderten HbA1c-Werten im Studienverlauf wieder (siehe Abbildung 1).

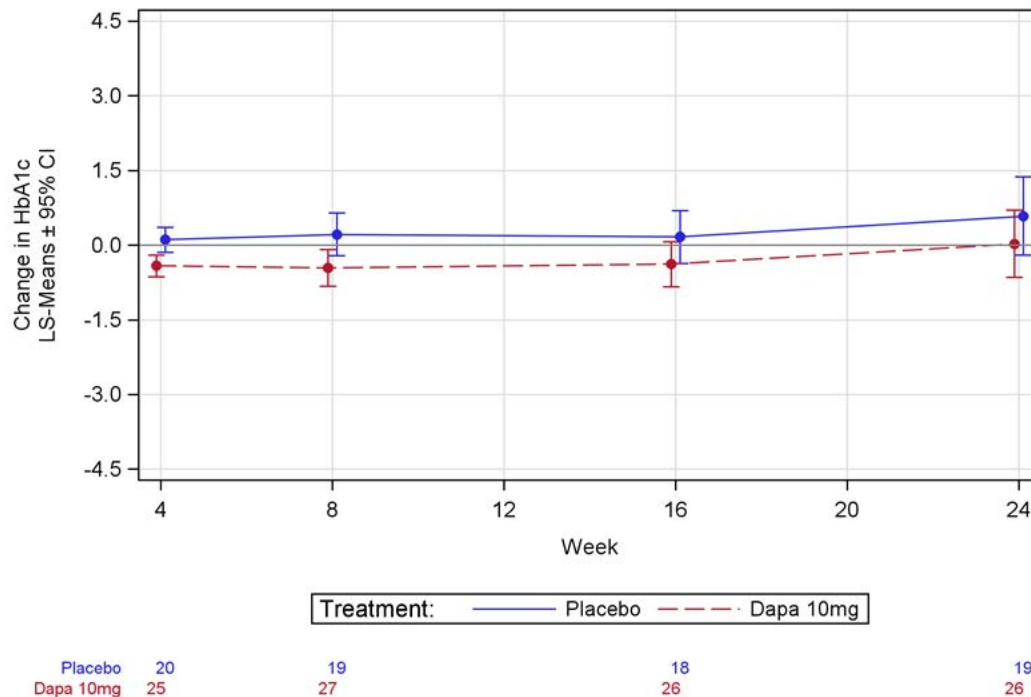


Abbildung 1: „Veränderung des HbA1c (%) von Baseline zu Woche 24“ (Studie D1690C00017)

Zusammenfassend ist die vorgelegte Studie D1690C00017 nicht zur Nutzenbewertung geeignet, da weder getrennte Auswertung für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt, noch die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Unabhängig davon wäre die Studie auch nicht für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU geeignet, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie durchgeführt, sondern die bestehende antidiabetische Therapie ohne Anpassung fortgeführt wurde.

Studie DECLARE-TIMI 58 für Evidenztransfer nicht geeignet

Der pU führt aus, dass – analog zum Zulassungsverfahren der EMA [19] – Daten aus der Anwendung von Dapagliflozin bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar und damit für die Nutzenbewertung relevant seien. In seiner Argumentation bezieht sich der pU auf Ergebnisse der RCT DECLARE-TIMI 58 [17,20,21] in Verbindung mit Daten zum pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD) Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 [22] sowie der bereits weiter oben beschriebenen Studie D1690C00017.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Ergebnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 können nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragen werden, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen besteht. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM behandelt, die mindestens 40 Jahre alt waren und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM

hingegen nur in Ausnahmefällen. Vor diesem Hintergrund sind auch die PK/PD-Daten aus den Studien D1690C00016 [22] und D1690C00017, die der pU als Beleg für die Vergleichbarkeit anführt, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusätzlich bestehen grundsätzliche Einwände gegen die Relevanz von Ergebnissen aus der Studie DECLARE-TIMI 58 für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin. Die Übertragung von Ergebnissen von einer Fragestellung auf eine andere kann nur erfolgen, wenn Ergebnisse vorliegen, die für die Ausgangsfragestellung relevant sind. Da die Studie DECLARE-TIMI 58 aufgrund fehlender Umsetzung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des T2DM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, kann auch kein Evidenztransfer auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM erfolgen.

Zusammenfassung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen weder für Fragestellung 1 (Insulin-naive Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben) noch für Fragestellung 2 (Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben) geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naïve Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.
- c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.
- d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.
- e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
- CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets (Kinder und Jugendliche mit T2DM ab 10 Jahre und älter) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung T2DM bei Kindern und Jugendlichen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Dapagliflozin [18] ist nun auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren 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.

In der vorliegenden Bewertung wird nur diese Gruppe betrachtet, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich nach den Vorgaben des G-BA weiter in 2 Fragestellungen:

- Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

Der G-BA benennt dabei keine separate Fragestellung für Dapagliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

In Modul 3 A liegen keine Angaben je Fragestellung vor.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU bestehe für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit T2DM ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der sich in der bisher stark begrenzten Anzahl an zugelassenen Antidiabetika begründet. Durch häufig ungünstige Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofile von anderen bestehenden Therapieoptionen ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf nach effektiven und sicheren Behandlungsoptionen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) in Deutschland	–	5 991 238
2	Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) mit T2DM in Deutschland	12,2 (95 %-KI: [11,3; 13,0]) bis 13,5 (95 %-KI: [11,7; 15,5]) pro 100 000 Personen	731–809 (95 %-KI: [677; 929])
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,2 %	645–714 (95 %-KI: [597; 819])

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Schritt 1: Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) in Deutschland

Laut Statistischem Bundesamt [23] lebten zum Stichtag 31.12.2020 in Deutschland 83 155 031 Menschen, wovon 5 991 238 Millionen Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren waren.

Schritt 2: Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) mit T2DM in Deutschland

Der pU gewinnt Angaben aus einer Publikation von Rosenbauer et al. (2019) [24]: Für die Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11 bis 18-Jährigen zieht der pU 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 heran. Die Angaben der Obergrenze beziehen sich auf eine Auswertung des bundesweiten Registers zur Diabetes-Verlaufs-Dokumentation (DPV-Register), einer computergestützten longitudinalen Erfassung u. a. der Behandlung von Diabetespatientinnen und -patienten. Die Angaben zur Untergrenze beziehen sich auf das populationsbezogene Diabetesregister in Nordrhein-Westfalen. Für die Datenquellen erfolgten Vollständigkeitsschätzungen, um u. a. erfassungskorrigierte Schätzungen der Prävalenz für Deutschland zu erhalten [24].

Die so ermittelten Prävalenzangaben überträgt der pU auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland (Schritt 1) und berechnet eine Spanne von 731 bis 809 (95 %-KI: [677; 929]) Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit bekanntem T2DM in Deutschland.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Mit Annahme eines GKV-Anteils von 88,2 % [23,25] berechnet der pU 645 bis 714 (95 %-KI: [597; 819]) Patientinnen und Patienten mit bekanntem T2DM in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

In der Gesamtschau stellen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung dar, wenn man von den bekannten Fällen der Kinder und Jugendlichen mit T2DM ausgeht. Der wesentliche Grund hierfür ist, dass der pU die Zielpopulation nicht gemäß der Zulassung [18] auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM einschränkt.

Weiterhin sehen die beiden vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen u. a. eine Aufteilung der Zielpopulation nach dem Kriterium Insulin-naiv bzw. Insulin-erfahren vor. Auf Grundlage der Angaben des pU in Modul 3A des Dossiers sind keine Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten verfügbar. Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen sind weiterführende Daten erforderlich.

Schließlich ergeben sich Unsicherheiten im Hinblick auf die Prävalenzangaben, die der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit T2DM zugrunde liegen. Die Autorinnen und Autoren der Publikation von Rosenbauer et al. (2019) [24] weisen selbst darauf hin, dass die Angaben zur Prävalenz schwanken und dies wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Erfassungsmethodik und einer abweichenden Klassifikation des T2DM zusammenhängt. Weitere Unsicherheit besteht aufgrund einer nicht bekannten Anzahl an Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, der noch nicht diagnostiziert wurde (Dunkelziffer).

Einordnung im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren

Im vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec aus dem Jahr 2015 wurde die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen ab dem Alter von 1 Jahr mit T2DM auf 197 Patientinnen und Patienten in Deutschland beziffert [26]. Zur Herleitung der Zielpopulation legte der damalige pU die Publikation von Rosenbauer und Stahl (2010) [27] zugrunde. Unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer, die als etwa doppelt so hoch angenommen wurde wie die Anzahl der bekannten Fälle, wurden demnach in Deutschland 1200 bis 1500 Kinder und Jugendliche mit T2DM geschätzt. Der pU schränkte die Zielpopulation daraufhin weiter auf diejenigen ein, die mit Insulin behandelt werden (25 %) sowie auf diejenigen, die keine Insulinpumpentherapie erhalten, da Insulin degludec nicht für eine Insulinpumpentherapie geeignet ist (60 %).

Die Zielpopulationen beider Verfahren unterscheiden sich somit dahingehend, dass im aktuellen Verfahren nicht nur Kinder und Jugendliche mit einer Indikation für eine Insulin-Therapie zur Zielpopulation gehören, sondern u. a. auch diejenigen mit unkontrolliertem T2DM für die eine Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen ohne Insulin angezeigt ist. Die Prävalenzangaben entstammen einer aktuelleren Publikation von Rosenbauer

et al. (2019) [24] und beziehen sich im Gegensatz zum vorherigen Verfahren nur auf bekannte Fälle eines T2DM. Zudem unterscheidet sich das Alter der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr im Verfahren zu Insulin degludec aus dem Jahr 2015 [26] vs. Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren im jetzigen Verfahren).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren in Deutschland in den nächsten 5 Jahren mit großer Unsicherheit behaftet sind, jedoch mit einem leichten Anstieg der Fallzahlen zu rechnen ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Für Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Humaninsulin + Metformin
- Für Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])

Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT [Mischinsulin]) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zum Wirkstoff Liraglutid, da dieser nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dapagliflozin, Metformin und Humaninsulin entsprechen der jeweiligen Fachinformation [18,28-30].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Dies ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dapagliflozin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [18,28-30].

Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Mädchen (51,3 kg) und Jungen (56,7 kg) im Alter von 10 bis 18 Jahren nach der IQWiG-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV zu Insulin degludec aus dem Jahr 2015 [26] zugrunde, in der ein gewichteter Durchschnitt auf Basis der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2013 berechnet wurde. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 verfügbar. Wenn man die Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde legt und eine Spanne für das Körpergewicht berücksichtigt (Untergrenze: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 10 bis unter 11 Jahre; Obergrenze: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahre) ergibt sich in der Untergrenze ein niedrigerer und in der Obergrenze ein höherer Verbrauch.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dapagliflozin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit Neutral Protamin Hagedorn (NPH) -Insulin, der CT (Mischinsulin) sowie der ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Der pU geht für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für eine Therapie mit NPH-Insulin und im Rahmen einer CT von einem 1- bis 3-mal täglichen Verbrauch und bei Einmalnadeln zur Insulinapplikation von einem 1- bis 2-mal täglichen Verbrauch aus. Für die ICT setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten von 4- bis 6-mal täglich an. Auch für die Einmalnadeln zur Insulinapplikation setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von 4- bis 5-mal täglich an.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Dapagliflozin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 583,66 €. Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für eine Therapie mit Humaninsulin (NPH-Insulin und Mischinsulin) gibt der pU als Untergrenze 572,41 € und als Obergrenze 1701,18 € an. Die Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Wenn man bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Spanne für das Körpergewicht auf Grundlage der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde legt (siehe Abschnitt 3.2.2) ergeben sich jeweils in der Untergrenze niedrigere und in der Obergrenze höhere Kosten als vom pU angegeben. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.

Die Jahrestherapiekosten für eine mögliche Kombinationstherapie mit Metformin gibt der pU separat an. Für eine Therapie mit Metformin gibt der pU als Untergrenze 16,68 € und als Obergrenze 66,71 € an. Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für die ICT gibt der pU eine Untergrenze von 1218,46 € und eine Obergrenze von 2347,23 € an. Die Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Wenn man bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wiederum eine Spanne für das Körpergewicht auf Grundlage der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde legt (siehe Abschnitt 3.2.2) ergeben sich jeweils in der Untergrenze niedrigere und in der Obergrenze höhere Kosten als vom pU angegeben. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass die in der Behandlung des T2DM eingesetzten Arzneimittel vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen sind, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind. Laut des pU ergibt sich aufgrund von Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile. Der Einsatz von Dapagliflozin wird überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich stattfinden. Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dapagliflozin.

Der pU listet Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [18] auf.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dapagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dapagliflozin 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.

Innerhalb dieses Anwendungsgebiets bezieht sich die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich auf die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naïve Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.
- c. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.
- d. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT sollte unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.
- e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
- CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dapagliflozin	Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung ^b	645–714 (95 %-KI: [597; 819])	Die Angaben des pU stellen eine Überschätzung dar. Es fehlt eine Unterteilung der Zielpopulation in die 2 Fragestellungen nach den Vorgaben des G-BA. Hierfür sind weiterführende Daten erforderlich.
	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	k. A.	
	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	k. A.	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Dapagliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Dapagliflozin ggf. + Kombinationspartner	Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung	583,66 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	0 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	0 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	583,66 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapien^b						
Humaninsulin ^c	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	357,06–1127,95	215,35–573,23	0	572,41–1701,18	Bei Berechnung der Arzneimittelkosten auf Grundlage der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 sowie einer Spanne für das Körpergewicht ergeben sich in der Untergrenze niedrigere und in der Obergrenze höhere Kosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation.

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
+ Metformin			16,68–66,71	0	0	16,68–66,71	Die Angaben sind plausibel.
Eskalation der Insulintherapie	CT (Mischinsulin) ^c	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	357,06–1127,95	215,35–573,23	0	572,41–1701,18	Bei Berechnung der Arzneimittelkosten auf Grundlage der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 sowie einer Spanne für das Körpergewicht ergeben sich in der Untergrenze niedrigere und in der Obergrenze höhere Kosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
	ICT (NPH + Bolus) ^c		142,83–676,77	861,40–1219,28	0	1218,46–2347,23	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Dapagliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.</p> <p>c. Der pU verweist bezüglich des Verbrauchs auf die WHO-Definition. Laut der WHO-Definition sind Kinder und Jugendliche von 10-19 Jahren in der Pubertät, sodass ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2,0 I.E./kg Körpergewicht für Kinder in der Pubertät angenommen wird. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patientin und Patient geht der pU von einem gewichteten Durchschnittsgewicht von Jungen und Mädchen im Alter von 10 bis 18 Jahren von 51,3 kg bis 56,7 kg aus [26].</p> <p>CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensiviert konventionelle Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>							

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Wenn Dapagliflozin in Kombination mit Insulin oder einem insulinotropen Wirkstoff, wie z. B. einem Sulfonylharnstoff, angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des insulinotropen Wirkstoffs in Erwägung gezogen werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken (Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre); zweckmäßige Vergleichstherapie (aktualisierte Festlegung vom 11.01.2022). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/775/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44(Suppl 1): S180-S199. <https://dx.doi.org/10.2337/dc21-S013>.
5. Pena AS, Curran JA, Fuery M et al. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. Med J Aust 2020; 213(1): 30-43. <https://dx.doi.org/10.5694/mja2.50666>.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management [online]. 2015 [Zugriff: 21.02.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/evidence/full-guideline-pdf-435396352>.
7. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19 Suppl 27: 7-19. <https://dx.doi.org/10.1111/pedi.12773>.
8. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. 2015.
9. AstraZeneca. Statistische Nachberechnungen für die Studie D1690C00017. 2021.
10. AstraZeneca. Statistischer Analyseplan zu den statistischen Nachberechnungen der Studie D1690C00017. 2021.
11. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years (NCT02725593). 2016.

12. AstraZeneca. A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28-Week Long-Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Patients Aged 10-24 Years; Clinical Study Report. 2020.
13. AstraZeneca. A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28-Week Long-Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Patients Aged 10-24 Years; Clinical Study Protocol. 2020.
14. AstraZeneca. A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28-Week Long-Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Patients Aged 10-24 Years; Statistical Analysis Plan. 2020.
15. AstraZeneca. EU Clinical Trials: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Aged 10-24 Years (2015-005041-31). 2016.
16. AstraZeneca. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events [online]. 2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730534>.
17. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, The TIMI Study Group et al. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events [online]. 2019. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730534>.
18. AstraZeneca. Forxiga 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021).
19. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) of Dapagliflozin. 2021.
20. AstraZeneca. DECLARE Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence o [online]. 2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000239-28.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347-357. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
22. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. PK Study of Dapagliflozin in Pediatric Subjects With T2DM [online]. 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525238>.
23. Statistisches Bundesamt. DESTATIS - Datenbank des statistischen Bundesamtes (Genesis-Online) [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.

24. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U et al. 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.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [online]. 2021. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=87217242&p_sprache=D&p_he lp=0&p_indnr=249&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung - Insulin degluteq (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A15-10). 2015.
27. Rosenbauer J, Stahl A. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Der Diabetologe* 2010; 6: 177-189.
28. Hexal. Metformin HEXAL (Stand: August 2017).
29. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Rapid 40 I.E./ml Durchstechflasche; Insuman Rapid 100 I.E./ml Durchstechflasche (Stand: Juli 2020).
30. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Basal; Insuman Basal SoloStar (Stand: Juli 2020).

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

AREA[ConditionSearch] (dapagliflozin OR BMS-512148) AND AREA[StdAge] EXPAND[Term]
COVER[FullMatch] "Child"

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

dapagliflozin* OR BMS-512148 OR BMS512148 OR (BMS 512148) // Select Age Range: Adolescent,
Children, Under 18

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

dapagliflozin OR BMS-512148 OR BMS512148 OR BMS 512148 // Search for clinical trials in children

Anhang B Beschreibung der Studie D1690C00017

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
D1690C00017	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten (10–24 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $\leq 11\%$ ▪ FPG ≤ 255 mg/dl ($\leq 14,2$ mmol/l) ▪ stabiler Dosis Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin ≥ 8 Wochen vor Screening 	Jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und der stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin: <ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin (N = 39) Placebo (N = 33) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^b : <ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozin (n = 29) Placebo (n = 24) 	Screening: 4 bis 8 Wochen, gefolgt von 4 Wochen Lead-In-Phase mit Placebo Behandlung: 24 Wochen, gefolgt von einer 28-wöchigen Extensionsphase ^c Nachbeobachtung: 4 Wochen	42 Zentren in Israel, Mexiko, Rumänien, Russland, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 06/2016–04/2020	primär: Änderung des HbA1c zu Woche 24 sekundär: Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4. b. Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 c. Nach Beendigung der randomisierten Behandlungsphase, sollten alle Patientinnen und Patienten in die offene nicht-randomisierte Extensionsphase eintreten. FPG: Nüchtern glukose; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
D1690C00017	Dapagliflozin 10 mg, 1-mal täglich oral + Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin ^a	Placebo, 1-mal täglich oral + Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin ^a
<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen der antidiabetischen Therapie waren während der Studie nicht erlaubt ▪ Dosisreduktion für Insulin bei schwerer hypoglykämischer Episode 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Dosis Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin ≥ 8 Wochen vor Screening 		
<p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät und Bewegung entsprechend den Empfehlungen nationaler Leitlinien ▪ bei anhaltenden Hyperglykämie: unverblindeten Rescue-Therapie^b mit Insulin zusätzlich zur bestehenden antidiabetischen Therapie 		
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Antihyperglykämie-Medikamente ▪ systemische Kortikosteroidtherapie ≥ 5 Tage lang^c ▪ keine Initiierung oder Anpassung von Medikamenten zur Gewichtsabnahme^d ▪ Adipositaschirurgie ▪ 8 Wochen vor Screening: Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidase-Hemmer, Metiglinid, orale oder injizierbare Inkretine oder Inkretin-Mimetika ▪ 16 Wochen vor Screening: Thiazolidindione ▪ jegliche SGLT2-Hemmer, einschließlich Dapagliflozin 		
<p>a. Fortführung der stabilen Dosis</p> <p>b. Kriterien für die Initiierung der Rescue-Therapie waren Nüchternblutglucose $> 13,3$ mmol/l (240 mg/dl) in 1 Messung durch das Zentrallabor oder an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in der Blutzuckerselbstmessung, jeweils gefolgt von einer Bestätigung durch das Zentrallabor.</p> <p>c. Inhalative und topische Kortikosteroidtherapie waren erlaubt.</p> <p>d. stabile Dosierung während der Studie erlaubt</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2</p>		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?