



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus
Typ 2, ≥ 10 Jahre)

Vom 21. September 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	42
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	62

5.3	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	68
5.4	Stellungnahme der DDG, AGPD, DGKED, AGA, DAG	74
5.5	Stellungnahme des vfa	80
D.	Anlagen	90
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	90
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dulaglutid (Trulicity) wurde am 1. Februar 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 6. März 2023 hat Dulaglutid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. März 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dulaglutid mit dem neuen Anwendungsgebiet (Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dulaglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dulaglutid (Trulicity) gemäß Fachinformation

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von
 - o Metformin + Humaninsulin
 - o Metformin + Liraglutid
 - o einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren sind neben Dulaglutid der Wirkstoff Metformin, die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und Exenatid, der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloge) zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen zwei Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35 SGB V vor, für Insulin degludec vom 20. August 2015 und für Dapagliflozin vom 16. Juni 2022.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die derzeit vorhandene Evidenz zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ist insgesamt limitiert. Berücksichtigt wurden drei Leitlinien, darunter eine Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), eine Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) und eine Leitlinie der Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG). Den Empfehlungen zufolge stellt Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Neben Metformin wird in den Leitlinien Insulin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie oder bei schwerer Hyperglykämie in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung empfohlen.

Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen.

Metformin-Unverträglichkeiten, beispielsweise gastrointestinale Unverträglichkeiten, können vor allem zu Beginn einer Behandlung auch bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass

Metformin-Unverträglichkeiten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 wie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auftreten. Laut Fachinformation von Metformin zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wirkt sich eine allmähliche Erhöhung der Dosierung positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit von Metformin aus.

Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder eine dauerhafte Unverträglichkeit aufweist.

Mit den Wirkstoffen Exenatid, Dapagliflozin und Liraglutid stehen weitere Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung.

Gemäß der Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) kann bei unzureichendem Ansprechen auf Metformin neben Insulin auch die Anwendung eines GLP1-Agonisten in Frage kommen. Empfehlungen für die Behandlung mit dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin liegen hingegen nicht vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen kein statisches Therapiekonzept darstellt. Vielmehr sollte die Medikation regelmäßig überprüft und patientenindividuell angepasst werden. So erfordert das Auftreten von metabolischen Krisen (z.B. eine Ketoazidose) die Hinzunahme von Insulin. Jedoch bestehe insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ein Therapieziel darin, den Zeitraum der Insulineinnahme möglichst kurz zu halten. Die Gabe von Insulin stellt bei Kindern und Jugendlichen in der Regel keine Dauertherapie dar und sollte, sofern möglich, durch andere Therapieoptionen ersetzt werden.

Sofern weder eine Behandlung mit Metformin + Insulin noch mit Metformin + Liraglutid zu einem ausreichenden Therapieansprechen führt, wird eine Eskalation der Insulintherapie empfohlen. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) 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.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des Stellungnahmeverfahrens stellt somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen (z.B. das Auftreten einer Ketoazidose) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stehen für Kinder und Jugendliche 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, folgende Eskalationstherapien zur Verfügung: Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT).

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass 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.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang erfolgte in der vorliegenden Indikation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 eine Unterteilung in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde jedoch deutlich, dass neben der Vortherapie mit Insulin weitere Entscheidungskriterien wie beispielsweise der HbA1c-Wert, das Auftreten von metabolischen Krisen oder auch die Lebenssituation der Kinder und Jugendlichen maßgeblich sind. Auch wenn Kinder und Jugendliche bereits in der Vergangenheit eine Insulintherapie erhalten haben, besteht patientenindividuell die Option, eine Therapieeskalation mit einem anderen Antidiabetikum (Liraglutid) zu wählen, um eine erneute oder weitere Insulintherapie zu vermeiden (z.B. bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten). Die Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche wird somit als nicht mehr sachgerecht erachtet.

Aus diesem Grund ist es erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen und von der Aufteilung der Patientenpopulation Abstand zu nehmen. Vielmehr ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen angezeigt.

Darüber hinaus hat sich mittlerweile auch der GLP1-Agonist Liraglutid in der Versorgung etabliert. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist daher bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen 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, auch eine Therapieeskalation auf Metformin + Liraglutid zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 konnte keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer daher die Studie H9X-MC-GBGC/AWARD-PEDS (AWARD-PEDS) vor. Die Studie AWARD-PEDS ist eine 3-armige multizentrische RCT bestehend aus einer doppelblinden Phase und einer offenen Extensionsphase von jeweils 26 Wochen. Ziel der Studie war der Vergleich von Dulaglutid (in 2 unterschiedlichen Dosierungsregimes) mit Placebo verglichen bei Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und körperlicher Betätigung, mit oder ohne Metformin und/oder Basalinsulin, eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykierten-Hämoglobin(HbA1c)-Wert von $> 6,5\%$ bis $\leq 11,0\%$. Bei neu diagnostizierten und bislang ausschließlich mit Diät und Bewegung behandelten Patientinnen und Patienten sollte der HbA1c-Wert $> 6,5\%$ bis $\leq 9,0\%$ betragen. Eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Studieneinschluss war kein Einschlusskriterium. Eine zum Zeitpunkt der Randomisierung bestehende medikamentöse Therapie mit Metformin und / oder Basalinsulin musste seit mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste.

Insgesamt wurden 154 Kinder und Jugendliche im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einem der folgenden 3 Behandlungsarme zugewiesen: a) 0,75 mg 1-mal wöchentlich Dulaglutid; b) 0,75 mg 1-mal wöchentlich Dulaglutid für 4 Wochen mit anschließender Dosiserhöhung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich – sofern die vorherige 0,75 mg-Dosis nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfartztes gut vertragen wurde – oder c) Placebo. Somit wurde in beiden Dulaglutidarmen der Studie von den Vorgaben der Fachinformation abgewichen. Laut Fachinformation beträgt die initiale Dosis für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren 0,75 mg 1-mal wöchentlich. Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf eine Höchstdosis von 1,5 mg 1-mal wöchentlich gesteigert werden. In Arm a) war eine Dosissteigerung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich jedoch nicht erlaubt. In Arm b) wurde die Dosis zwar auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht, doch diese Erhöhung erfolgte nicht nach Bedarf, sondern für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu einem vorab festgelegten Zeitpunkt (Woche 4), sofern keine Sicherheitsbedenken bestanden.

Primärer Endpunkt der Studie AWARD-PEDS war die Änderung des HbA1c-Werts. Weitere Endpunkte waren unter anderem die Änderung der Nüchternplasmaglukose-Werte und des Body-Mass-Index sowie Nebenwirkungen.

Während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase sollte die Metformindosis stabil bleiben und die Basalinsulindosis um nicht mehr als 15 % der bei Randomisierung bestehenden Dosis erhöht werden. Dosisanpassungen oder Therapieeskalationen der antidiabetischen Begleittherapie waren, z. B. beim Auftreten von Hypo- oder Hyperglykämien, erlaubt. Bei anhaltender Hyperglykämie (basierend auf Nüchternplasmaglukose-Werten) gab es in allen Behandlungsarmen die Möglichkeit einer Rescue-Therapie.

Im Ergebnis erhielten 63 % der Kinder und Jugendlichen im Placeboarm als antidiabetische Therapie zunächst nur eine Monotherapie mit Metformin. Für diese Patientengruppe erfolgte somit zu Studienbeginn keine Eskalation der bereits bestehenden (Metformin-)Therapie.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Da die Kinder und Jugendlichen des Placeboarms zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin oder Liraglutid. Insgesamt führt die fehlende Optimierung der bestehenden Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung im Placeboarm somit dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht umgesetzt anzusehen ist.

Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegte Studie AWAED-PEDS zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Fazit

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dulaglutid. Das hier zu bewertende Anwendungsgebiet lautet:

„Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid und einer Eskalation der Insulintherapie bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 konnte keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AWARD-PEDS vor, in der Dulaglutid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen, untersucht wurde.

Während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase sollte die zu Studienbeginn bestehende Metformindosis stabil bleiben und die Basalinsulindosis um nicht mehr als 15 % erhöht werden. Somit erfolgte im Placeboarm zu Studienbeginn keine Eskalation der bereits bestehenden Therapie (z. B. durch Hinzunahme von Insulin oder Liraglutid). Das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt stellen die Angaben eine Überschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation nicht gemäß der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes mellitus einschränkt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trulicity (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Internationaler Einheiten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die wöchentliche Anfangsdosis von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beträgt 0,75 mg und kann bei Bedarf nach mindestens 4 Wochen auf 1,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden.

Für Metformin werden bei Kindern ab 10 Jahren Anfangsdosierungen von 500 mg einmal täglich empfohlen. Dosissteigerungen auf bis zu 2 000 mg Metformin täglich sind laut Fachinformation möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt.

Bei Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich für alle Patienten ab 10 Jahren.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid bei allen Patienten ab 10 Jahren beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise der Patientin / des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patientinnen / Patienten abweichen kann.

Bei der Berechnung der Insulindosierungen (I.E.) pro Patientin / Patient wird der Dosierungsbedarf in der Altersgruppe (Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 10 Jahren) zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2 I.E. / kg KG / Tag für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät^{2,3} zu Grunde gelegt.

Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patientin / Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 37,6 kg für 10-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen⁴.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über den alterstypischen Durchschnittswerten liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

² Laut WHO Definition sind Jugendliche von 10 bis 19 Jahren in der Pubertät. World Health Organization. Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing Data portal [online] URL: <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/adolescent-data>

³ Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:115-135. doi: 10.1111/pedi.12718.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <https://www.gbe-bund.de>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁵				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> ⁶ Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

⁵ Für die Kombination von Dulaglutid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Dapagliflozin und Humaninsulin dargestellt.

⁶ Exemplarisch für die Kombination von Dulaglutid mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dulaglutid	0,75 mg –	0,75 mg –	1 x 0,75 mg –	52,1	52,1 x 0,75 mg –
	1,5 mg	1,5 mg	1 x 1,5 mg		52,1 x 1,5 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels⁷					
Metformin	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365,0	365,0 x 500 mg –
	1 000 mg	2 000 mg	2 x 1 000 mg		730,0 x 1 000 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>					
Mischinsulin	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:					
Metformin	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365,0	365,0 x 500 mg –
	1 000 mg	2 000 mg	2 x 1 000 mg		730,0 x 1 000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.
Liraglutid ⁸	1,2 mg –	1,2 mg –	1 x 1,2 mg –	365,0	365,0 x 1,2 mg –
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365,0 x 1,8 mg

⁷ Für die Kombination von Dulaglutid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Dapagliflozin und Humaninsulin dargestellt.

⁸ Jeder Fertipen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertipens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> ⁹					
Mischinsulin	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 48 910 I.E.
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,4 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,4 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 346 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,4 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,4 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 346 I.E.

⁹ Exemplarisch für die Kombination von Dulaglutid mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dulaglutid 0,75 mg	12 ILO	287,75 €	2,00 €	26,24 €	259,51 €
Dulaglutid 1,5 mg	12 ILO	287,75 €	2,00 €	26,24 €	259,51 €
ggf. + Metformin 500 mg ¹⁰	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
ggf. + Metformin 1 000 mg ¹⁰	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
ggf. + Dapagliflozin 10 mg	98 FTA	239,30 €	2,00 €	0,00 €	237,30 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
ggf. + <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin 500 mg ¹⁰	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
Metformin 1 000 mg ¹⁰	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Liraglutid 18 mg	100 - 150 ED	660,82 €	2,00 €	61,65 €	597,17 €
Mischinsulin ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung i.e. Fertigpen, ED = Einzeldosen, I.E. = Internationale Einheiten, FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

¹⁰ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹¹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)</u>	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Liraglutid	Einmalnadeln	19,95 €	1 x täglich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)</u>	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	19,95 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825

¹¹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2023.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Bei dem benannten Arzneimittel handelt es sich um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Behandlung des Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dulaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dulaglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

**Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre)**

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 12.12.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dulaglutid gemäß dem Beschluss vom 16. Juli 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dulaglutid

Beschluss vom: 21. September 2023
In Kraft getreten am: 21. September 2023
BAnz AT 21.12.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. März 2023):

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von
 - o Metformin + Humaninsulin
 - o Metformin + Liraglutid
 - o einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-28) sofern nicht anders indiziert.

Kinder und Jugendliche 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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche 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

ca. 640 – 710 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trulicity (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dulaglutid	1 126,71 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ² :	
Metformin	28,61 € - 66,88 €
Dapagliflozin	883,82 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	261,82 € - 1 332,96 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ³	261,82 € - 1 332,96 €
	Summe:
Dulaglutid + Metformin	1 155,32 € - 1 193,58 €
Dulaglutid + Dapagliflozin	2 010,53 €
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 388,52 € - 2 459,67 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Dulaglutid</u>	
Dulaglutid + Humaninsulin (Mischinsulin)	1 388,52 € - 2 459,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:	
Metformin	28,61 € - 66,88 €

² Für die Kombination von Dulaglutid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Dapagliflozin und Humaninsulin dargestellt.

³ Exemplarisch für die Kombination von Dulaglutid mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Humaninsulin (NPH-Insulin)	261,82 € - 1 332,96 €
Liraglutid	1 453,11 € - 2 179,67 €
	Summe:
Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	290,43 € - 1 399,84 €
Metformin + Liraglutid	1 481,72 € – 2 246,55 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	261,82 € - 1 332,96 €
	Summe:
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ggf. + Metformin</u>	
Mischinsulin + Metformin	290,43 € - 1 399,84 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,73 € - 799,78 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,73 € - 799,78 €
	Summe:
	261,82 € - 1 332,96 € ⁴

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

⁴ Die untere Spanne (Dosierungsbedarf von 0,7 I.E. / kg KG / Tag) ergibt sich für die 10-Jährigen mit 40 – 60 % NPH-Insulin und 40 – 60 % Bolusinsulin. Die obere Spanne (Dosierungsbedarf von 2 I.E. / kg KG / Tag) ergibt sich für die 17-Jährigen mit 40 – 60 % NPH-Insulin und 40 – 60 % Bolusinsulin.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € - 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € - 145,64 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € - 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € - 145,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	72,82 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € - 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € - 145,64 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € - 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € - 145,64 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzuckerteststreifen	465,74 € - 698,61 €
	Lanzetten	30,66 € - 45,99 €
	Einmalnadeln	291,27 € - 364,09 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dulaglutid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Dapagliflozin (Forxiga)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dulaglutid

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

21. September 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Patientengruppe

Kinder und Jugendliche 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dapagliflozin (Forxiga)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 21. September 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und
Anlage Xlla – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V
Dulaglutid
(neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 12.12.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dulaglutid gemäß dem Beschluss vom 16. Juli 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dulaglutid

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. März 2023):

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von
 - Metformin + Humaninsulin
 - Metformin + Liraglutid
 - einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) gegebenenfalls + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche 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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder und Jugendliche 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

ca. 640 bis 710 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trulicity (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dulaglutid	1 126,71 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels²:	
Metformin	28,61 € – 66,88 €
Dapagliflozin	883,82 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	261,82 € – 1 332,96 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ³	261,82 € – 1 332,96 €
	Summe:
Dulaglutid + Metformin	1 155,32 € – 1 193,58 €
Dulaglutid + Dapagliflozin	2 010,53 €

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-28), sofern nicht anders indiziert.

² Für die Kombination von Dulaglutid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Dapagliflozin und Humaninsulin dargestellt.

³ Exemplarisch für die Kombination von Dulaglutid mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.



Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 388,52 € – 2 459,67 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Dulaglutid	
Dulaglutid + Humaninsulin (Mischinsulin)	1 388,52 € – 2 459,67 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:

Metformin	28,61 € – 66,88 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	261,82 € – 1 332,96 €
Liraglutid	1 453,11 € – 2 179,67 €
	Summe:
Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	290,43 € – 1 399,84 €
Metformin + Liraglutid	1 481,72 € – 2 246,55 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	261,82 € – 1 332,96 €
	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) gegebenenfalls + Metformin	
Mischinsulin + Metformin	290,43 € – 1 399,84 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,73 € – 799,78 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,73 € – 799,78 €
	Summe:
	261,82 € – 1 332,96 € ⁴

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € – 145,64 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € – 145,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	72,82 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € – 145,64 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € – 145,64 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzuckerteststreifen	465,74 € – 698,61 €
	Lanzetten	30,66 € – 45,99 €
	Einmalnadeln	291,27 € – 364,09 €

⁴ Die untere Spanne (Dosierungsbedarf von 0,7 I.E./kg KG/Tag) ergibt sich für die 10-Jährigen mit 40 – 60 % NPH-Insulin und 40 – 60 % Bolusinsulin. Die obere Spanne (Dosierungsbedarf von 2 I.E./kg KG/Tag) ergibt sich für die 17-Jährigen mit 40 – 60 % NPH-Insulin und 40 – 60 % Bolusinsulin.



5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder und Jugendliche 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dulaglutid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Dapagliflozin (Forxiga)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dulaglutid

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

21. September 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Patientengruppe

Kinder und Jugendliche 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dapagliflozin (Forxiga)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 21. September 2023“

III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Dulaglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dulaglutid
- **Handelsname:** Trulicity
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-918)

Modul 1

(PDF 368,11 kB)

Modul 2

(PDF 369,79 kB)

Modul 3A

(PDF 1,26 MB)

Modul 4A

(PDF 1,74 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,38 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dulaglutid (Trulicity)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre)
Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- Als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) 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 blutzucker-senkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid:

- Humaninsulin + Metformin

b) 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT)

Stand der Information: Januar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 481,99 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 162,39 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dulaglutid - 2023-04-01-D-918*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.02.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dulaglutid**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	21.07.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	20.07.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	20.07.2023
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), AG Pädiatrie in der Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendendokrinologie (DGKED), AG Adipositas im Kindes- und Jugendalter der DAG (AGA), Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG)	21.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Bocuk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Kraus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Engelking	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Sonnemann	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Hotzy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kuckelsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Fr. Dr. Galler	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.07.2023
Stellungnahme zu	Dulaglutid (Trulicity®) - Vorgangsnummer 2023-04-01-D-918
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.07.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Dulaglutid (Trulicity®; Vorgangsnummer 2023-04-01-D-918). Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Dulaglutid (Trulicity®) (1) nehmen wir als Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden kurz „Lilly“ genannt) nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG (2) Stellung.</p> <p><u>Grundlage der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Dulaglutid ist seit November 2014 in der Europäischen Union (EU) zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus, unterstützend zu Diät und Bewegung.</p> <p>Grundlage des zum 01.04.2023 vorgelegten Nutzendossiers ist die am 06.03.2023 erfolgte Zulassungserweiterung von Dulaglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus, unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p><u>Allgemeine Anmerkung zur IQWiG Nutzenbewertung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA abweiche und dass den</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Begründungen des pU für diese Abweichungen nicht gefolgt werden könne (2).</p> <p>Die Grundlage für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen und zugehörigen ZVT bildete das Beratungsgespräch vom 13.01.2022. In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (3) legte der G-BA folgende Patientenpopulationen und ZVT fest:</p> <table border="1" data-bbox="181 608 1160 1214"> <thead> <tr> <th data-bbox="181 608 674 687">Teilpopulation^a bzw. Fragestellungen gemäß G-BA</th> <th data-bbox="674 608 1160 687">Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="181 687 674 983">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 (Teilpopulation a)</td> <td data-bbox="674 687 1160 983">Humaninsulin + Metformin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="181 983 674 1214">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 (Teilpopulation b)</td> <td data-bbox="674 983 1160 1214">Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Insulintherapie (CT) ggf. + Metformin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Der G-BA sieht von einer separaten Benennung der Teilpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit ab, da davon auszugehen sei, dass dies nur einen niedrigen Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation beträfe (3).</p> <p>b: Eskalation der Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patienten. 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. Eine</p>	Teilpopulation^a bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	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 (Teilpopulation a)	Humaninsulin + Metformin	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 (Teilpopulation b)	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Insulintherapie (CT) ggf. + Metformin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)) ^b	
Teilpopulation^a bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA						
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 (Teilpopulation a)	Humaninsulin + Metformin						
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 (Teilpopulation b)	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Insulintherapie (CT) ggf. + Metformin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)) ^b						

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Single-Komparator-Studie ist regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT) zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie) (3).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte Insulintherapie.</p> <p>In Modul 3 des vorgelegten Nutzendossiers erläuterte Lilly, dass die Auswahl der ZVT aufgrund der allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit Typ 2-Diabetes mellitus auf alle zugelassenen medikamentösen Alternativen (Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid) zu erweitern sei, um Behandlern und betroffenen Patienten eine breite Auswahl an Optionen zur Verfügung zu stellen. Im Hinblick auf die Therapieauswahl wurde zudem dargelegt, dass durch die daraus resultierende patientenindividuelle, partizipative Entscheidung in Abhängigkeit von der Behandlungsvorgeschichte und den individuellen Therapiezielen eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen hinfällig ist (4).</p> <p>Angesichts der Tatsache, dass das IQWiG den von Lilly angeführten Erläuterungen zur Patientenpopulation und ZVT nicht folgt, werden die aktuellen Behandlungsempfehlungen zu den verfügbaren Therapieoptionen in der folgenden Stellungnahme zu spezifischen Aspekten erneut diskutiert.</p> <p>Neben der Festlegung der Patientenpopulation und zugehörigen ZVT wird Lilly auch auf folgende weitere spezifische Aspekte eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kombinationstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Kombination von Dulaglutid (Trulicity®) und Dapagliflozin (Forxiga®)• Die Gabe von Dulaglutid in der AWARD-PEDS Studie weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7 I.11- I.13	<p>1) Festlegung der Patientenpopulation und zugehörigen ZVT</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bezüglich der Fragestellung merkt das IQWiG Folgendes an: „Der pU weicht von der Festlegung der 2 Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Den Begründungen des pU für diese Abweichungen wird nicht gefolgt“ (2). Dies wird vom IQWiG wie folgt begründet: „Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten keine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen. Auch die vom pU vorgebrachten Quellen sind für die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend. So werden die Wirkstoffe Dapagliflozin und Exenatid in der vom pU zitierten Leitlinie der ADA [2] nicht erwähnt. Des Weiteren sind die Aussagen zum Gebrauch der Wirkstoffe Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid in weiteren nationalen und internationalen Leitlinien [4,8] [9-11] nicht so einheitlich, als dass sich daraus die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA begründen ließe. Insgesamt sind die Argumente des pU nicht geeignet, eine</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen kein statisches Therapiekonzept darstellt. Vielmehr sollte die Medikation regelmäßig überprüft und patientenindividuell angepasst werden. So erfordert das Auftreten von metabolischen Krisen (z.B. eine Ketoazidose) die Hinzunahme von Insulin. Jedoch bestehe insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ein Therapieziel darin, den Zeitraum der Insulineinnahme möglichst kurz zu halten. Die Gabe von Insulin stellt bei Kindern und Jugendlichen in der Regel keine Dauertherapie dar und sollte, sofern möglich, durch andere Therapieoptionen ersetzt werden.</p> <p>Sofern weder eine Behandlung mit Metformin + Insulin noch mit Metformin + Liraglutid zu einem ausreichenden Therapieansprechen führt, wird eine Eskalation der Insulintherapie empfohlen. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) 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.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen“ (2).</i></p> <p>Betrachtet man die vorliegenden Behandlungsoptionen so sind Metformin und Insulin bereits seit vielen Jahren auch für Kinder und Jugendliche zur Therapie des Diabetes mellitus zugelassen (5, 6). In der jüngeren Vergangenheit wurden mit Liraglutid, Exenatid und Dapagliflozin weitere Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar gemacht. So sind Liraglutid und Dapagliflozin zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Typ 2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen (7, 8). Zudem ist Exenatid indiziert bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (9). Die Zulassung dieser drei Arzneimittel für die pädiatrische Population erfolgte nach dem Erscheinen der aktuell noch gültigen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter aus dem Jahr 2015</p>	<p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des Stellungnahmeverfahrens stellt somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen (z.B. das Auftreten einer Ketoazidose) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stehen für Kinder und Jugendliche 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, folgende Eskalationstherapien zur Verfügung: Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT).</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang erfolgte in der vorliegenden Indikation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 eine Unterteilung in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde jedoch deutlich, dass</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und den im April 2019 veröffentlichten Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), so dass sie folglich dort nicht als Behandlungsoptionen reflektiert sind (10, 11). Zum Zeitpunkt der G-BA Beratung waren dies die aktuellen Versionen der deutschen Leitlinien. Die S3-Leitlinie ist derzeit in Überarbeitung und die aktuelle Version wird voraussichtlich im Lauf des Jahres veröffentlicht. Analog zu den Behandlungsempfehlungen bei erwachsenen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass neuere, innovative Medikamente reflektiert sein werden, da es auch bezüglich der vorliegenden vulnerablen Patientenpopulation seit der letzten Aktualisierung einen enormen medizinischen und technischen Fortschritt gab.</p> <p>Das IQWiG verweist in der vorliegenden Nutzenbewertung zum einen auf die auch von Lilly zitierte Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) von 2021 (12), die „die Wirkstoffe Dapagliflozin und Exenatid nicht erwähnt“. Zum anderen referenziert das IQWiG weitere nationale und internationale Leitlinien und bemerkt, dass „[...] die Aussagen zum Gebrauch der Wirkstoffe Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid [...] nicht so einheitlich seien, als dass sich daraus die Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA begründen ließe“. Bei den hierbei vom IQWiG zitierten weiteren nationalen und internationalen Leitlinien handelt es sich um die aktuelle Version der Leitlinie der ADA von 2023 (13), die (veraltete) deutsche S3-Leitlinie von 2015 (10), die aktuellen</p>	<p>neben der Vortherapie mit Insulin weitere Entscheidungskriterien wie beispielsweise der HbA1c-Wert, das Auftreten von metabolischen Krisen oder auch die Lebenssituation der Kinder und Jugendlichen maßgeblich sind. Auch wenn Kinder und Jugendliche bereits in der Vergangenheit eine Insulintherapie erhalten haben, besteht patientenindividuell die Option, eine Therapieeskalation mit einem anderen Antidiabetikum (Liraglutid) zu wählen, um eine erneute oder weitere Insulintherapie zu vermeiden (z.B. bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten). Die Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche wird somit als nicht mehr sachgerecht erachtet.</p> <p>Aus diesem Grund ist es erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen und von der Aufteilung der Patientenpopulation Abstand zu nehmen. Vielmehr ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen angezeigt.</p> <p>Darüber hinaus hat sich mittlerweile auch der GLP1-Agonist Liraglutid in der Versorgung etabliert. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist daher bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Praxisempfehlungen der DDG von 2022 (14), die Leitlinie der Australasian Paediatric Endocrine Group von 2020 (15) sowie die Praxisleitlinie der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) von 2022 (16).</p> <p>Bei einer zusammenfassenden Analyse der Leitlinien sollte neben deren Aktualität auch der jeweilige lokale Zulassungsstatus der Substanzen berücksichtigt werden. Die aktuelle Leitlinie der ADA von 2023 empfiehlt die Gabe von zugelassenen Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten zusätzlich zu Metformin und nennt explizit Liraglutid und Exenatid (13). Dapagliflozin ist in den USA nicht zugelassen und wird dementsprechend in der ADA Leitlinie nicht erwähnt. Der Leitlinie der Australasian Paediatric Endocrine Group von 2020 ist zu entnehmen, dass in Australasian für das vorliegende Anwendungsgebiet lediglich Metformin und Insulin zugelassen sind. Bei unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus unter Metformin (mit oder ohne Insulin) empfiehlt die Leitlinie jedoch den Einsatz von „neueren“ Medikamenten, die bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen sind und erwähnt in diesem Rahmen u.A. Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (darunter fallen Liraglutid und Exenatid) und Natrium-Glukose-Cotransporter 2-Hemmer (darunter fällt Dapagliflozin) als Substanzen mit ähnlichem pharmakokinetischen Profil in Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen (15). Die International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes empfiehlt in ihrer Praxisleitlinie von 2022</p>	<p>einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, auch eine Therapieeskalation auf Metformin + Liraglutid zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus unter Metformin (mit oder ohne Insulin) die Hinzunahme eines Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid, Exenatid und Dulaglutid) oder einer alternativen anti-hyperglykämischen Medikation. Dapagliflozin ist dabei als eines der genannten alternativen anti-hyperglykämischen Medikamente aufgeführt mit der Anmerkung, dass das Medikament bislang bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen ist (16). Die aktuellen Praxisempfehlungen der DDG von 2022 legen dar, dass bei Kindern und Jugendlichen seit kurzem auch langwirksame Inkretinmimetika (Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten) neben Metformin eingesetzt werden können (14).</p> <p>Insgesamt betrachtet wird derzeit sowohl national als auch international Metformin als das Mittel der ersten Wahl angesehen, insofern keine Indikation für eine initiale Insulintherapie gegeben ist (schwere Hyperglykämie, Ketoazidose, Ketonurie). Darüber hinaus führen alle aktuellen Leitlinien Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika), d.h. Liraglutid und Exenatid, als Ergänzung bzw. Alternative zu Metformin auf. Auch Dapagliflozin findet in den Leitlinien als ergänzende bzw. alternative Medikation zu Metformin Erwähnung, jedoch ist zu beachten, dass die Substanz weder in den USA noch in Australien für die pädiatrische Population zugelassen ist und die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche für Deutschland auch erst am 15.11.2021 erfolgte.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insofern gehen die aktuellen Leitlinien bezüglich der Therapieempfehlungen konform und es zeigt sich national und international eine einheitliche Einschätzung. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass in der mündlichen Anhörung zu Dapagliflozin beim Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Konsens zwischen den Vertretern der Fachgesellschaften herrschte, dass zusätzliche Medikamente zu Metformin und Insulin als sinnvoll und wünschenswert erachtet werden, um eine Insulintherapie bei dieser Patientenpopulation möglichst lange zu vermeiden. Dahingehend wurde ausgeführt, dass die Therapieführung in der Altersgruppe der 10-17-Jährigen sehr schwierig und als Konsequenz eine Insulintherapie extrem ineffizient ist (17).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes mellitus und in Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien, vertritt Lilly die Meinung, dass die ZVT auf alle zugelassenen medikamentösen Alternativen zu erweitern ist. In Ergänzung zu Metformin und Insulin sollten auch Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid berücksichtigt werden. Damit steht den Behandlern und den betroffenen Patienten eine breitere Auswahl an Optionen zur Verfügung, so dass hinsichtlich der</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieauswahl eine patientenindividuelle, partizipative Entscheidung in Abhängigkeit von der Behandlungsvorgeschichte und den individuellen Therapiezielen getroffen werden kann. Als Konsequenz daraus ist aus Sicht von Lilly eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen hinfällig.	
S. 3	<p>2) Kombinationstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Kombination von Dulaglutid (Trulicity®) und Dapagliflozin (Forxiga®)</p> <p>Anmerkung: Vor dem Hintergrund des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes hat der G-BA am 27. Juni 2023 seinen Beschluss „zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen“ veröffentlicht. Der G-BA benennt „in dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 SGB V alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt</p>	Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Satz 1 einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen der Kombination festgestellt oder nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt“</i> und beschreibt sein Vorgehen in den Tragenden Gründen (18, 19). Zu diesem Beschluss des G-BA läuft aktuell ein separates Stellungnahmeverfahren.</p> <p>Im selben Kontext benennt der G-BA im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren auf Seite 3 des Dokuments „Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren“ (20) gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Dapagliflozin (Forxiga®) als neuen Wirkstoff, der aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dulaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden kann.</p> <p>Position von Lilly - allgemein</p> <p>Aus der Sicht von Lilly ist das in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 27. Juni 2023 beschriebene Vorgehen nicht geeignet, um dem oben genannten Auftrag gerecht zu werden und die Kombinationen für die bereits bewerteten Arzneimittel, für das vorliegende Verfahren und auch für die in Zukunft zu bewertenden Arzneimittel valide und zulassungskonform zu benennen. Die Gründe dafür werden im Folgenden aufgelistet.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kritische Auseinandersetzung mit der Vorgehensweise des G-BA</i></p> <p>Es ist zu kritisieren, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung, die laut gesetzlichen Vorgaben die Grundlage für die Benennung der Kombinationen darstellen sollte, außer Acht gelassen wird und Therapien auch dann als Kombinationen gelistet werden, wenn sie eine Zulassung im gleichen Anwendungsgebiet haben. Ob die entsprechende Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde und basierend darauf eine arzneimittelrechtliche Zulassung hat, bleibt unberücksichtigt. Das beschriebene Vorgehen der „offenen Kombination“ <i>„Sofern die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet regelhaft entgegenstehen, wurde davon ausgegangen, dass das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie eingesetzt [werden] kann. Für die Benennung wurde diesbezüglich die Konstellation einer „offenen“ Kombination zugrunde gelegt.“</i> ist daher zu kritisieren und gesetzeswidrig einzustufen, insbesondere da die medizinische Plausibilität bei der Benennung von Kombinationen unberücksichtigt bleibt und somit unter Umständen ein Off-Label Einsatz impliziert wird. Letzteres ist im Besonderen haftungsrechtlich relevant für den Verordner. Darüber hinaus gibt es</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Ausweitung des Kombinationsabschlages auf Off-Label-Use keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Denn der G-BA führt weiter aus: <i>„Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit“</i> (20). Auf diese Weise umgeht der G-BA eine kritische Auseinandersetzung und Analyse der medizinischen Validität einer solchen Kombinationstherapie. Es ist zu kritisieren, dass der medizinische Standard bzw. die medizinische Plausibilität nicht berücksichtigt wird und dies möglicherweise in einer Übertherapie mit potenziellen Implikationen für die Sicherheit der Patienten resultieren kann. Die getroffenen Annahmen widersprechen daher in großen Teilen der medizinischen Praxis und Versorgung wie sie in den nationalen Leitlinien beschrieben wird.</p> <p>Die Benennung von Kombinationen durch den G-BA dient der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Es ist jedoch unklar, wie diese Umsetzung auf Basis des Beschlusses gut gelingen kann, da in den Abrechnungsdaten auftretende</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschreibungen in zeitlicher Nähe wohl eher auf einen Therapiewechsel hindeuten und nicht auf eine Kombination. Somit bleiben auch Fragen hinsichtlich der Umsetzbarkeit offen. Darüber hinaus geht Lilly davon aus, dass der Kombinationsabschlag für einen Wirkstoff nur für Verordnungen ab dem Zeitpunkt der Veröffentlichung des entsprechenden G-BA-Beschlusses zur Nutzenbewertung des entsprechenden Wirkstoffes fällig wird.</p> <p>Es ergibt sich durch das oben beschriebene Vorgehen weiterhin das Problem, dass generell auch Kombinationen benannt werden, die, da durch die Zulassung nicht explizit abgedeckt, nicht der Nutzenbewertung unterliegen. Zudem gibt es für diese „fiktiven“ Kombinationen keinerlei zugrunde liegende klinische Evidenz in Form von hochwertigen Studien, die ansonsten in der Nutzenbewertung eine zentrale Rolle spielen. Gleichzeitig kann eine Befreiung vom Kombinationsabschlag nur erfolgen, wenn für die Kombination ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen gezeigt werden kann. Für viele der genannten Kombinationen ist das praktisch unmöglich, was zu einer Benachteiligung der betroffenen Unternehmen führt.</p> <p>Position von Lilly zur Benennung der Kombination von Dulaglutid und Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Aus Sicht von Lilly erfüllt Dapagliflozin (Forxiga) zwar die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, um als</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationstherapie für Dulaglutid (Trulicity) eingesetzt werden zu können, dennoch vertritt Lilly den Standpunkt, dass die medizinische Plausibilität für die Kombination in dieser Population zu hinterfragen ist. Aktuell existiert keine Evidenz, da die Kombination aus beiden Wirkstoffen in keiner Studie an Kindern und Jugendlichen getestet wurde. Außerdem gibt es keine bzw. kaum Erfahrung in der Versorgung hinsichtlich der Kombination, da die Produkte seit kurzer Zeit auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Aufgrund der Vulnerabilität der Zielpopulation und der bisher verfügbaren und möglicherweise noch nicht ausgeschöpften Therapieoptionen ist jedoch davon auszugehen, dass es zu keinem regelhaften Einsatz der Kombination in der Versorgung kommt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lilly bittet grundsätzlich um eine zulassungskonforme Benennung von Kombinationstherapien, die zudem medizinisch plausibel ist.</p>	
I.15	<p>3) Die Gabe von Dulaglutid in der AWARD-PEDS Studie weicht von den Vorgaben der Fachinformation ab</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Gabe von Dulaglutid in der Studie in beiden Verum-Armen von den Vorgaben der Fachinformation abweiche: „Laut Fachinformation [13] beträgt die initiale Dosis für</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzen von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 konnte keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AWARD-PEDS vor, in der Dulaglutid gegenüber Placebo bei Kindern</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren 0,75 mg 1-mal wöchentlich. Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf eine Höchstdosis von 1,5 mg 1-mal wöchentlich gesteigert werden. In Arm a) war eine Dosissteigerung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich jedoch nicht erlaubt. In Arm b) wurde die Dosis zwar auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht, doch diese Erhöhung erfolgte nicht nach Bedarf, sondern für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu einem vorab festgelegten Zeitpunkt (Woche 4), sofern keine Sicherheitsbedenken bestanden“ (2).</i></p> <p>Lilly möchte in diesem Zusammenhang anmerken, dass es sich bei der Studie AWARD-PEDS um eine randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) handelt, die der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit sowohl der niedrigen als auch der hohen Dulaglutid-Dosierung bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 diente. Die Ergebnisse der Studie belegen die Sicherheit und Wirksamkeit beider Dulaglutid-Dosierungen und bilden somit die Basis der Steigerung der Dosis auf die Höchstdosis von 1,5 mg bei Bedarf, so wie es in der Fachinformation aufgeführt ist.</p> <p>Das Design des Studienarms, in dem zunächst 0,75 mg Dulaglutid für 4 Wochen und anschließend 1,5 mg Dulaglutid verabreicht wurden (sofern keine Sicherheitsbedenken vorlagen), berücksichtigt die Anforderung der regulatorischen Behörden hinsichtlich der</p>	<p>und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen, untersucht wurde. Während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase sollte die zu Studienbeginn bestehende Metformindosis stabil bleiben und die Basalinsulindosis um nicht mehr als 15 % erhöht werden. Somit erfolgte im Placeboarm zu Studienbeginn keine Eskalation der bereits bestehenden Therapie (z. B. durch Hinzunahme von Insulin oder Liraglutid). Das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Untersuchung der Verträglichkeit, dient aber dem Beleg der Wirksamkeit der Dosis von 1,5 mg Dulaglutid. Dies ist in Einklang mit den Dosierungsvorgaben in der Fachinformation, welche besagen, dass die initiale Dosis 0,75 mg Dulaglutid beträgt und Patienten diese Dosis über mindestens 4 Wochen erhalten müssen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte berücksichtigt werden, dass die Studie AWARD-PEDS in Einklang mit dem Wortlaut der Fachinformation ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity®; Stand März 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen), Projekt: A23-28; Stand: 27.06.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2021-B-383 10. Februar 2022.
4. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3 A, Dulaglutid (Trulicity®), Typ 2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen; 31. März 2023.
5. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ). Typ-2-Diabetes: Metformin auch für Kinder zugelassen DAZ 2004, Nr. 21, S. 42, 16. Mai 2004.
6. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ). Insulinanaloga: Physiologische Insulintherapie bei Kindern DAZ 2004, Nr. 25, S. 38, 13. Juni 2004.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation, Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten; Stand Februar 2023.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation, Victoza® 6 mg/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen; Stand 09/2020.
9. AstraZeneca AB. Fachinformation, Bydureon® 2 mg, Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen; Stand Juli 2022.
10. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015, AWMF-Registernummer 057–016; Stand Oktober 2015.
11. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Der Diabetologe*. 2019;15(3):237-49.
12. American Diabetes Association (ADA). 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S180-s99.
13. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S230-s53.
14. Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, et al. DDG-Praxisempfehlung, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2022;17:145-58.
15. Peña AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, 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.
16. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(7):872-902.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-760); 25. April 2022.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen; 27. Juni 2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen; 27. Juni 2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren, Wirkstoff Dulaglutid; 03. Juli 2023.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20.07.2023
Stellungnahme zu	Dulaglutid – Trulicity® (2023-04-01-D-918)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.07.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dulaglutid im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus (European Medicines Agency (EMA), 2023; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023)</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (European Medicines Agency (EMA), 2022). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dulaglutid.	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Dulaglutid keinen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).</p> <p>Die fehlende Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG wird von BI bedauert. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch einzelne, individuelle Meinungen beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung auf eine Einbindung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen verzichtet wurde. Die fehlende Einbindung durch das IQWiG wird von BI bedauert.</p>	
<p>3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. European Medicines Agency (EMA). (2022). Jardiance® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved July 20, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf
- [2]. European Medicines Agency (EMA). (2023). Trulicity® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved July 20, 2023, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1586 Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved July 20, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6539/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid-D-918.pdf

5.3 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	20.07.2023
Stellungnahme zu	Dulaglutid/Trulicity®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.07.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Dulaglutid (Trulicity®) in dem neuen Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dulaglutid ist für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <p>„Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“ <p>Der G-BA legt für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung folgende zweckmäßige Vergleichstherapien fest:</p> <p>A. insulinnaive Kinder und Jugendliche 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</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B. insulinerfahrene Kinder und Jugendliche 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].</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.</p>	
<p>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der z.B. unten aufgeführten Unklarheiten in der Umsetzung der zVT erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>	
<p>Anmerkung: Extra Anlage - Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren</p> <p>Neben der Nutzenbewertung des IQWiG lässt sich der Nutzenbewertung von Dulaglutid (Trulicity®) vom 03.07.2023 auch ein Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln entnehmen, die aufgrund der Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dulaglutid (Trulicity®) für das hier bewertete Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novo Nordisk bittet um Klarstellung,</p> <ul style="list-style-type: none"> • was die genauen Voraussetzungen dafür sind, damit Wirkstoffe als mögliche Kombinationspartner benannt werden, da die hier aufgezählte Kombinationstherapie mit Dapagliflozin nicht Teil der Fachinformation von Dulaglutid (Trulicity®) unter Abschnitt 4.1 ist und bittet um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bezüglich der Benennung des Kombinationspartners • ob der hier benannte Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit Dulaglutid (Trulicity®) eingesetzt werden kann, auch Teil der vom G-BA entwickelten Wirkstoffliste von Kombinationswirkstoffen sein wird. <p>NovoNordisk weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass eine Kombinationsbenennung, die darauf basiert, dass in der Fachinformation eine Kombinationstherapie lediglich nicht ausgeschlossen ist („Verbotsmodell“) als gesetzeswidrig zu qualifizieren sein dürfte. Stattdessen ist davon auszugehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn für das zu bewertende Arzneimittel eine Kombinationstherapie positiv erlaubt ist („Erlaubnismodell“). Der Kombinationsabschlag dürfte folglich nur für Arzneimittel anfallen, für die die konkrete Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen ist.</p> <p>Dass das „Erlaubnismodell“ hier Anwendung finden soll, lässt sich aus der Formulierung von §35a Abs.3 Satz 4 SGB V ableiten, in dem es heißt, dass „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu</p>	<p>Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.</p> <p>Bei dem benannten Arzneimittel handelt es sich um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> <p>Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.“ Das maßgebliche Tatbestandsmerkmal ist also ein „Können“ der Kombinations-therapie „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ in dem jeweils zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies spricht nicht für das „Verbotsmodell“, sondern eher für das „Erlaubnismodell“. Hinzu kommt, dass der Gesetzgeber nicht „lediglich“ auf die Fachinformation abstellt, sondern ausdrücklich auf die arzneimittelrechtliche Zulassung selbst. Dies untermauert ebenfalls, dass es hier um die Erlaubniswirkung geht.</p>	<p>Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung, Projekt: A23-28, Stand: 27.06.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6539/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dulaglutid-D-918.pdf

5.4 Stellungnahme der DDG, AGPD, DGKED, AGA, DAG

Datum	<< 21.07.2023 >>
Stellungnahme zu	<< Dulaglutid / Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen>>
Stellungnahme von	<< Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), AG Pädiatrie in der Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendendokrinologie (DGKED), AG Adipositas im Kindes- und Jugendalter der DAG (AGA), Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG)>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, AGPD, DGKED, AGA, DAG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie empfehlen die Aktualisierung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ bei Diabetes mellitus Typ 2 im Kindes- und Jugendalter entsprechend dem heutigen Leitlinienstandard und die erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid gegenüber der nach den geltenden Leitlinien aktualisierten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die vom IQWiG festgelegte Standardtherapie, d.h. die „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (1. Humaninsulin + Metformin, 2. Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) entspricht nicht mehr den Empfehlungen der aktuellen und geltenden Leitlinien in der Pädiatrischen Diabetologie.</p> <p>Laut der aktuellen Leitlinie der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) (Shah et al, 2022, vom IQWiG auch als Referenz genannt) ist die Therapie der ersten Wahl Metformin. Dann differenziert die Leitlinie die weitere Therapieeskalation nach aktuellem HbA1c-Wert und nach z.B. Ketoseneigung/Ketonämie und HbA1c-Werten im weiteren Verlauf. In der ISPAD-Leitlinie wird im Verlauf konkret „wean insulin“ und „consider adding GLP-1 receptor agonist“ (Seite 885, Figure 1, „First month“ in Shah et al, 2022) empfohlen. Im weiteren Verlauf („Subsequent therapy“) wird bei HbA1c-Werten von $\geq 6,5-9,0\%$ „Continue healthy lifestyle. Review medication intake. Maximize metformin to 2 g/day. Add a GLP-1 agonist or another anti-</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang erfolgte in der vorliegenden Indikation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 eine Unterteilung in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde jedoch deutlich, dass neben der Vortherapie mit Insulin weitere Entscheidungskriterien wie beispielsweise der HbA1c-Wert, das Auftreten von metabolischen Krisen oder auch die Lebenssituation der Kinder und Jugendlichen maßgeblich sind. Auch wenn Kinder und Jugendliche bereits in der Vergangenheit eine Insulintherapie erhalten haben, besteht patientenindividuell die Option, eine Therapieeskalation mit einem anderen Antidiabetikum (Liraglutid) zu wählen, um eine erneute oder weitere Insulintherapie zu vermeiden (z.B. bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten). Die Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche wird somit als nicht mehr sachgerecht erachtet.</p> <p>Aus diesem Grund ist es erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen und von der Aufteilung der Patientenpopulation Abstand zu nehmen. Vielmehr ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen angezeigt.</p> <p>Darüber hinaus hat sich mittlerweile auch der GLP1-Agonist Liraglutid in der Versorgung etabliert. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist daher bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen</p>

Stellungnehmer: DDG, AGPD, DGKED, AGA, DAG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hyperglycaemic medication.“ empfohlen (Seite 885, Figure 1, „Subsequent therapy“ in Shah et al, 2022). Eine Insulintherapie ist somit nicht die empfohlene Therapieeskalation nach initialer Metformintherapie. Im Text der ISPAD-Leitlinie wird bei hohen HbA1c-Werten (e.g. über 9,0%) Insulin empfohlen (“With higher HbA1c values (Figure 1), initiation or re-initiation of basal insulin is the preferred option.”, Seite 886, Zeilen 4f in Shah et al, 2022). Zusammenfassend ist bei HbA1c-Werten von unter 9,0% die Insulintherapie nicht 1. Wahl bei der Therapieeskalation, sondern z.B. ein GLP-1-Rezeptor-Agonist.</p> <p>Die Leitlinie der ADA (American Diabetes Association) (Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023) schreibt, dass bei Nicht-Erreichen der glykämischen Ziele mit Metformin, mit oder ohne Insulintherapie, die Therapie mit einem zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonist zu erwägen ist („If glycemic targets are no longer met with metformin (with or without long-acting insulin), glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy approved for youth with type 2 diabetes should be considered in children 10 years of age or older.....“, Evidenzgrad A, Empfehlung 14.71, Seite S242 in Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023, Diabetes Care Volume 46, Supplement 1, January 2023). Konkret steht hier „with and without long-acting insulin“ (Empfehlung 14.71, Evidenzgrad A, Seite S242 in Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023), d.h. auch hier ist die Insulintherapie nicht die 1. Wahl bei Therapieeskalation.</p>	<p>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, auch eine Therapieeskalation auf Metformin + Liraglutid zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: DDG, AGPD, DGKED, AGA, DAG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend empfehlen die Autoren der aktuellen Leitlinien aufgrund der vorliegenden Evidenz als Therapieeskalation nicht die Insulintherapie als 1. Wahl, d.h. die Insulintherapie hat aufgrund der Studienlage zunehmend einen anderen Stellenwert erhalten. Weiterhin ist die Einteilung des Anwendungsgebiets in zwei Patientenpopulationen (insulinnaive vs insulinerfahrene Kinder und Jugendliche mit T2D) aus den Leitlinien nicht mehr herauslesbar. Beispielsweise wird nach einer initial begonnenen Insulintherapie das Ausschleichen und Absetzen der Insulintherapie empfohlen (s.o., Shah et al, 2022) und im weiteren Therapieverlauf je nach HbA1c-Werten die Therapieeskalation - egal ob mit oder ohne Insulintherapie - mit z.B. einem GLP-1-Rezeptor-Agonist empfohlen (s.o., Shah et al, 2022 und Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023).</p> <p>Entsprechend der aktuellen Leitlinien hat sich die Therapie und die Therapieeskalation im klinischen Alltag geändert und die Insulintherapie hat auch in der klinischen Verwendung einen anderen Stellenwert erhalten.</p> <p>Wie empfehlen daher die Aktualisierung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ bei Diabetes mellitus Typ 2 im Kindes- und Jugendalter entsprechend dem heutigen Leitlinienstandard und die erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid gegenüber der nach den geltenden Leitlinien aktualisierten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, AGPD, DGKED, AGA, DAG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Literaturverzeichnis

- Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):872-902. doi: 10.1111/pedi.13409.
- Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023, *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S230–S253 | <https://doi.org/10.2337/dc23-S014>.

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Dulaglutid (Trulicity)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Dulaglutid (Trulicity) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dulaglutid im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung: als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Die Nutzenbewertung bezieht sich somit auf die pädiatrische Population der Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA in zwei Patientengruppen:</p> <p>a) 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 blutzucker-senkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben: mit der Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin sowie</p> <p>b) 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 mit der Vergleichstherapie „Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)“.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisierte Studie wird vom IQWiG als formal nicht geeignet eingestuft. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht.</p> <p>Als Arzneimittel, das in einer Kombinationstherapie mit Dulaglutid eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Dapagliflozin (Forxiga) benannt.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegenstünde (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.</p> <p>Bei dem benannten Arzneimittel handelt es sich um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> <p>Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige</p>	<p>Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.</p> <p>Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. im Anwendungsgebiet zur Behandlung der HIV-Infektion fiktive Kombinationstherapien aus Fixkombinationen auf größtmäßig dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Ähnlich abwegige Benennungen finden sich im Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen). Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zunehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dulaglutid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2023

von 10:00 Uhr bis 10:29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Kraus

Frau Dr. Bocuk

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Frau Dr. Galler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kuckelsberg

Frau Dr. Hotzy

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Sonnemann

Frau Dr. Engelking

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Teil 2 unserer Anhörungen, heute dienstags, Fortsetzung von gestern. Wir beginnen mit Dulaglutid, neues Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ-2 bei Kindern und Jugendlichen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2023, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Diabetes Gesellschaft, hier AG Pädiatrie in der Diabetologie, die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendendokrinologie, die AG Adipositas im Kindes- und Jugendalter und die Deutsche Adipositas-Gesellschaft, als Verband hat nur der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben und als weitere pharmazeutischen Unternehmen Novo Nordisk Pharma und Boehringer Ingelheim.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Kraus und Frau Dr. Bocuk, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Frau Dr. Galler – gesehen haben wir sie, sie hört uns offenbar nicht, was schade wäre –, für Novo Nordisk Frau Dr. Kuckelsberg und Frau Dr. Hotzy, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Sonnemann und Frau Dr. Engelking sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich frage noch einmal: Frau Dr. Galler, hören Sie uns? – Im Augenblick noch nicht.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Frau Kretschmer, bitte, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Morgen! Wir sind heute mit dem Wirkstoff Dulaglutid und der Kinderzulassung für Diabetes Typ 2 ab zehn Jahren bei Ihnen. Das geballte Fachwissen, das Ihnen heute zur Verfügung steht, sitzt hier im Raum, und damit Sie Namen und Gesicht zusammenbringen, stellen sich die Kollegen mit Funktion vor. Dafür übergebe ich an die Kollegen Frau Bocuk.

Frau Dr. Bocuk (Lilly): Einen schönen guten Morgen! Mein Name ist Derya Bocuk. Ich bin Market Access Strategin bei Lilly und beantworte gerne Ihre Fragen rund um das Nutzendossier zu Dulaglutid und übergebe damit an meinen Kollegen Herrn Kraus.

Herr Dr. Kraus (Lilly): Schönen guten Morgen in die Runde auch von meiner Seite! Mein Name ist Marius Kraus. Ich bin als Mediziner bei Lilly Deutschland tätig, bringe dementsprechend die medizinische Perspektive zu Dulaglutid ein. Ich gebe zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Beate Kretschmer ist mein Name. Ich leite die Abteilung Market Access. – Diabetes mellitus Typ 2 ist bekanntermaßen eine chronische Erkrankung. Wenn sie zu spät erkannt und unzureichend behandelt wird, ist sie im späteren Verlauf mit multiplen Komorbiditäten verbunden. Diese sind nicht nur makrovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, sondern auch die mikrovaskulären Erkrankungen, die zu Schäden an Nieren, Augen und Nerven führen. Langfristig kann es zu Nierenversagen mit Dialysepflicht, zu Erblindung und Amputation kommen. Für die Entstehung dieser Spätfolgen ist Zeit ein wichtiger Faktor. Je früher der Typ 2-Diabetes bei Patienten auftritt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten nicht nur an einer Komorbidität erkranken, sondern multiple Komplikationen erleben und damit die Lebensfreude verlieren.

Die Neuerkrankung bei Kindern und Jugendlichen hat in den letzten Jahren leider deutlich zugenommen, auch wenn die Gruppe der Kinder glücklicherweise immer noch recht klein ist. Ursache ist vornehmlich Bewegungsmangel verbunden mit einer hochkalorischen Ernährung.

Eine genetische Prädisposition kann allerdings nicht ausgeschlossen werden. Es kommt zu einer Insulinresistenz, die schnell fortschreitet und selten umkehrbar ist. Leider vergehen meist zwei Jahre, bis die Erkrankung erkannt wird und die Patienten behandelt werden. Das ist ein Zeitraum, der in dieser jungen Patientengruppe für die Entwicklung extrem wichtig ist und eine Weichenstellung für viele physiologische Prozesse darstellt. Aufgrund des Bewegungsmangels und der hochkalorischen Ernährung haben die jungen Patienten meist früh einen BMI von über 30. Stigmatisierung und Mobbing der Schulkammeraden führen deshalb häufig zu psychischen Erkrankungen, die zur Insulinresistenz hinzukommen. Das ist eine schlechte Kombination, um den Teufelskreis von Ursache und Konsequenz aufzulösen. Es ist daher angezeigt, die Patienten mit Bewegung, Ernährungsumstellung und einer medikamentösen Therapie zu behandeln. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Krankheit bei diesen Patienten auswächst.

In den letzten zehn Jahren haben sich die medikamentösen Therapiealternativen für den Typ 2-Diabetes deutlich erweitert. Viele neue Therapieansätze mit den unterschiedlichsten Wirkmechanismen sind hinzugekommen. Durch sie kann nun gezielt die bestmögliche Therapie für die individuellen Bedürfnisse der Patienten ausgewählt werden. Neben der vornehmlich wichtigen direkten blutzuckersenkenden Wirkung sind die schützenden Wirkungen auf das Herz und die Nieren hervorzuheben. Diese Entwicklung der letzten zehn Jahre kann jetzt auch Kindern zugutekommen. Es gibt mittlerweile einige Produkte, die eine Kinderzulassung erhalten haben. Dabei handelt es sich um Exenatid, Liraglutid, Dapagliflozin und jetzt auch Dulaglutid. Damit hat sich die Therapieauswahl im Vergleich zu von vor vier Jahren deutlich erweitert; denn davor waren tatsächlich nur Insulin und Metformin für die Kinderbehandlung zugelassen.

Es ist nun bei der Behandlung der Kinder möglich, die Therapie zu wählen, die bestmöglich die Symptome im Hinblick auf die zu erwartenden Folgeerkrankungen behandelt. Die Therapievelfalt kann nicht groß genug sein, wenn man auf den langen Therapiehorizont schaut, den die Kinder vor sich haben. Die Leitlinien weltweit empfehlen den Einsatz dieser neuen Therapieoptionen. Die deutsche Leitlinie, die von 2015 stammt und damit noch vor der Zulassung der neuen Therapien das letzte Mal aktualisiert wurde, ist aktuell in Revision und soll in diesem Jahr überarbeitet neu veröffentlicht werden. Es ist davon auszugehen, dass auch hier die neuen Therapien aufgenommen werden; denn durch die Zulassung der Kinderindikation durch die EMA ist nicht nur die Wirksamkeit bei diesen jungen Patienten nachgewiesen worden, es liegen auch keine Sicherheitsbedenken vor.

Dieser Entwicklung muss bei der Nutzenbewertung Rechnung getragen und die zVT an diese neue Entwicklung angepasst werden. Zum einen müssen die neuen Therapien in die Liste der zVT aufgenommen werden und zum anderen ist die Aufteilung in zwei Subgruppen, die insulinnaiven und insulin erfahrenen Patienten, nicht mehr zeitgemäß. Wir empfehlen, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der zugelassenen Therapeutika als zVT zu bestimmen. Nur so wird man der Entwicklung in der Diabetestherapie und dem Stand der Wissenschaft gerecht.

Was kann Dulaglutid in diesem Zusammenhang leisten? Was zeigt unsere Studie? Dulaglutid senkt den Nüchternblutzucker und damit infolge den HbA1c-Wert. Außerdem kam es zu keiner weiteren Gewichtszunahme, was in dieser Patientenpopulation tatsächlich schon einen Erfolg darstellt. Weniger Patienten brauchten eine Erhöhung der Insulindosis, was darauf hindeutet, dass der Progredienz der Insulinresistenz Einhalt geboten wurde. Das Sicherheitsprofil zeigt die bekannten Symptome und gilt als handhabbar, was auch durch die Zulassung der EMA bestätigt wurde.

Die von uns vorgelegte Kinderstudie war ungeeignet, einen Zusatznutzen formal nachzuweisen. Allerdings ist die Wirksamkeit auf die Symptome des Typ-2-Diabetes unbestritten und das bei akzeptablem Sicherheitsprofil. Dulaglutid bereichert die Therapieauswahl für die behandelnden Ärzte und reiht sich damit in die neuen Therapeutika

ein, die in der Versorgung angekommen sind. Es trägt dazu bei, in der Behandlung der jungen Patienten die Primärsymptome des Typ-2-Diabetes zu reduzieren und legt dafür die Grundlage, dass perspektivisch Folgeerkrankungen des Typ-2-Diabetes hinausgezögert werden können.

Wir stellen an dieser Stelle auch fest, dass die Bestimmung von Dapagliflozin als Kombinationspartner nicht angezeigt ist. Es gibt keine klinische Evidenz über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination. Deshalb kann Dapagliflozin in der Indikation Diabetes Typ-2 nicht in die Liste der Kombinationen aufgenommen werden. In Summe konnten wir den medizinischen Nutzen von Dulaglutid aufzeigen und sehen es als zwingend notwendig an, die neuen Wirkstoffe in die Liste der zVT aufzunehmen, um der patientenindividuellen Behandlung den Stellenwert zu zeigen, den sie heute schon hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Auch die Fachgesellschaften haben eine Aktualisierung der zVT in ihren Stellungnahmen empfohlen. Das haben Sie ebenfalls adressiert. Ich frage jetzt noch einmal: Frau Dr. Galler. Ich habe Sie eben gesehen, aber jetzt sind Sie wieder verschwunden. Sind Sie bei uns? – Sie kann uns nicht hören. Woran liegt das? Können Sie vielleicht versuchen, sich neu einzuwählen, weil ich zwei, drei Fragen habe. – Ich frage in Richtung der Bänke, der Patientenvertretung: Haben Sie Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer? Ich hätte drei Fragen an Frau Galler.

Herr Möhler: Darf ich das übernehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Möhler.

Herr Möhler: Im Moment, Herr Professor Hecken, ergeben sich für die Patientenvertretung noch keine Fragen. Vielleicht ist uns das noch nicht so präsent, was in Ihrem Kopf umhergeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte fragen, welche Kriterien im Versorgungsalltag bei der Therapie Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen herangezogen werden, wie Therapieeskalation bei nicht Erreichen des Therapieziels bei Kindern und Jugendlichen aussieht und welche Rolle Liraglutid und Dapagliflozin in der derzeitigen Versorgung spielen. Im Prinzip sind das die Dinge, die Frau Kretschmer adressiert hat. Die wollte ich mir von der Klinikerin beantworten lassen.

Herr Möhler: Da räumen Sie ganz offen ein, dass die Patientenvertretung wenige Assoziationen anhand der doch nicht so großen Patientenpopulation hat. Das wäre auch für mich von Interesse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, weil es wichtig ist, um das einzuordnen, was Frau Kretschmer gesagt hat. Man muss sehen, wie es im Therapiealltag aussieht. Das ist die spannende Frage, über die wir auf der Basis der vorgelegten Evidenz sprechen müssen. Das ist klar. Deshalb ist es blöd, dass das nicht funktioniert. Wir haben Frau Galler noch einmal die Telefonnummern geschickt und müssen noch eine Sekunde warten. Ich weiß auch nicht, wie wir das Problem lösen können. Gestern hat es super geklappt.

Frau Dr. Galler (DDG): Ich versuche, etwas zu sagen. Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wunderbar. Hören Sie uns, Frau Galler?

Frau Dr. Galler (DDG): Jetzt höre ich Sie. Ich habe jetzt über mein Handy eingeloggt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, dann nutze ich die Zeit. Herzlich willkommen, Frau Galler.

Frau Dr. Galler (DDG): Es tut mir total leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das macht nichts. Wir bekommen das hin. – Mich interessiert in Anlehnung an das, was Frau Kretschmer eingangs gesagt hat, welche Kriterien im Versorgungsalltag bei der Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2 bei Kindern und

Jugendlichen herangezogen werden. Wie sieht eine Therapieeskalation bei Nichterreichen des Therapieziels bei Kindern und Jugendlichen aus? Welche Rolle spielen die Wirkstoffe Liraglutid und Dapagliflozin der derzeitigen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 2? Wir haben noch gewisse Erkenntnisdefizite, die wichtig wären, um den Wirkstoff Dulaglutid mit der Kinderzulassung einzuordnen. Vielleicht können Sie uns dazu etwas aus der Versorgungspraxis sagen.

Frau Dr. Galler (DDG): In der Versorgungspraxis bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 2 halten wir uns an die Leitlinien. In den letzten zehn Jahren hat sich eine Veränderung gezeigt. Das spiegelt sich auch im Versorgungsalltag wider. Wir entscheiden, welche Therapie wir nehmen. Wir entscheiden das zum einen nach dem HbA1c-Wert, je nachdem, ob eine Ketoseneigung oder sogar eine Ketoazidose vorliegt. Wir entscheiden das im Verlauf in drei bis sechs Monatsabständen. Therapie der ersten Wahl ist Metformin, aber nur wenn der HbA1c-Wert unter 8,5 Prozent liegt. Liegt der HbA1c-Wert über 8,5 Prozent, muss auf jeden Fall eine Insulintherapie dazu genommen werden und alternativ, seitdem es die GLP-1-Rezeptor-Agonisten gibt, zum Beispiel Liraglutid. Das ist neu.

Man versucht, im Verlaufe der Therapie auf jeden Fall das Metformin zu lassen, zu optimieren – das ist keine Frage –, aber auch das Insulin eher herauszunehmen und gegebenenfalls stattdessen Liraglutid zu verwenden. Das ist in der Versorgung manchmal über die Jahre ein Wechsel, der stattfindet, je nachdem, wie der Verlauf ist. Es ist wesentlich, ob jemand Gewicht abnimmt oder sein Gewicht zumindest hält, ob jemand sportlich aktiv ist. All diese anderen wichtigen therapeutischen Optionen, die wir haben und die manchmal im Alltag nicht einfach für Patienten und Patientinnen umzusetzen sind, beeinflussen den Verlauf. Danach richten wir unsere medikamentöse Therapie aus. – Wollen Sie noch etwas konkreter wissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das erklärt, weshalb Sie in der Stellungnahme ausgeführt haben, dass die Insulin-Therapie auf der Basis der aktuellen Leitlinien nicht mehr in jedem Fall die erste Wahl als Therapieeskalation sei, sondern eine Therapieentscheidung unter Berücksichtigung zum Beispiel der GLP-1-Rezeptor-Agonisten zu erfolgen habe – das haben Sie gerade ausgeführt –, weil wir hier andere Wirkstoffklassen haben. Das war auch das, was Frau Professor Kretschmer in ihrem Einleitungsstatement adressiert hat. Das beantwortet meine Frage. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? Patientenvertretung? Bänke? Herr Möhler, haben Sie eine Frage? – Bitte.

Herr Möhler: Frau Galler, ich habe direkt eine Frage aus Sicht der Patientenvertretung an Sie. Wir haben in der Einführung gehört, dass die hochkalorische Problematik dieser Patientengruppe eine Rolle spielt. Spielt der Einsatz oraler Antidiabetika, wie man die Leitlinien auf diese Population überträgt, auch eine Rolle im Hinblick auf die Gabe von Insulin, sodass man zum Beispiel sagt, wegen der Hypoglykämiegefahr und einem anschließenden Fressflash vermeidet man lieber Insulin, um dieses Problem nicht noch mehr zu verschärfen und die Leute dort abzuholen, damit die Lebensstilgewohnheiten entsprechend verändert werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Galler, bitte.

Frau Dr. Galler (DDG): Die Hypoglykämiegefahr ist da, aber sie ist, glaube ich, nicht einer der ganz wichtigen Parameter, nach denen wir entscheiden, welche Therapie folgt. Es liegt vielleicht zum einen praktisch daran, dass Kinder- und Jugendärzte vor allem Kinder und Jugendliche mit Typ 1-Diabetes behandeln und wir täglich mit Insulin zu tun haben und da, glaube ich, nicht so sehr Hypoglykämie-Bedenken haben. – Also im praktischen Sinne. Es wird relativ gut damit umgegangen.

Zum Zweiten ist die Hypoglykämiegefahr bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 2-Diabetes aus meiner Erfahrung nicht wirklich ein großes Problem, vielleicht dadurch, weil viele Patienten und Patientinnen das Insulin eher weglassen und nicht spritzen. Das mag durchaus sein, die Adhärenz ist sicher nicht ganz so groß. Aber es wird eher danach entschieden, wie die

Stoffwechselfparameter sind, welche Therapie wirklich erforderlich ist, wie der HbA1c-Wert ist, wie die Gewichtsabnahme ist, wie die Ketoseneigung ist. Wenn ich einen hohen HbA1c-Wert und das Risiko einer Ketoazidose habe, dann ist eine Insulintherapie die Therapie der Wahl. Da habe ich nicht viele andere Möglichkeiten, und das ist eine gute Therapie.

Aber gerade in dem Bereich, in dem ich das nicht habe und wenn ich unterstützend im Bereich der Gewichtsabnahme oder des Gewichthaltens arbeiten möchte und da meinen Fokus setze, dann ist Insulintherapie nicht immer das Beste. Metformin und Liraglutid sind sehr gut, aber nicht das Insulin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön Frau Galler. – Herr Möhler, ist die Frage beantwortet?

Herr Möhler: Sie ist beantwortet, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Vielen Dank. Die Ausführungen bringen mich zu der Frage, warum es nicht angemessen ist, zwischen insulinnaiven und insulin erfahrenen jungen Patienten zu unterscheiden. Das hört sich so an, das ist unabhängig von der Frage, was die Eskalation ist, dass es einen Unterschied zwischen der Patientengruppe gibt, die bereits auf Insulin eingestellt werden musste und damit nicht ausreichend oder adäquat eingestellt ist, und denen, die das nicht bekommen haben. Das ist eine Frage, die sich daraus ergeben hat.

Frau Dr. Galler (DDG): Es ist nicht so entscheidend, wie manchmal die initiale Therapie aussieht. Die kann durchaus mit Insulin sein oder muss es sein, und das wird auch so gemacht, sondern im Verlauf ist es oft wichtig, das Insulin wieder stückweise herauszunehmen. Oftmals ist kein Insulin mehr notwendig. Es kann aber nach einem halben oder einem Jahr sein, dass man wieder mit Insulin einsteigen, es wieder empfehlen und wieder damit anfangen muss. Es ist dynamisch, sage ich einmal. Es ist eine Therapie, die man nicht alle ein, zwei Monate umstellt, das ist klar. Aber es tut sich viel im Kindes- und Jugendalter. Sprich, wenn es eine Familie schafft, für sich viel Bewegung, viel Sport in den Alltag einzubauen, dass Metformin regelmäßig genommen wird, das Gewicht weniger wird, dann kann ich oft mit dem Insulin herausgehen. Ich brauche das nicht mehr. Ich habe eine gute Stoffwechseleinstellung. Es ist aber oft im Verlauf wieder notwendig.

Ich würde mich schwertun, zu definieren, wann jemand insulinnaiv ist. Wie lange muss er das sein? Darf er nie Insulin gehabt haben? Wann ist er nicht mehr insulinnaiv? Diese Unterscheidung ist im Alltag in der klinischen Versorgung nicht mehr einfach zu treffen. Man würde sich schwertun, das zu definieren, weil es Patienten gibt, die Insulin eine Weile haben und dann nicht mehr oder andersherum oder es am Anfang hatten, dann nicht mehr und es dann wieder brauchen. Deshalb würde ich mich schwertun, Insulinnaivität oder keine Insulinnaivität zu definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, Nachfrage?

Frau Groß: Vielen Dank. Die Ausführungen waren sehr interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist das, was Sie auch geschrieben haben, glaube ich, wenn Sie, Frau Galler, davon sprechen, dass die Leitlinien nach Insulintherapie das Ausschleichen, Absetzen empfehlen. Wie gesagt, das ist ein dynamischer Prozess, und dann versucht man auf die GLP-1 zu gehen. Dann muss man schauen, wie es weiter läuft. – Frau Kretschmer, Sie haben sich gemeldet und wieder zurückgezogen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau, das hat sich erledigt, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Danke schön. Weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann haben wir keine weiteren Fragen mehr. Herzlichen Dank, Frau Galler. Gut, dass es doch noch geklappt hat.

Frau Dr. Galler (DDG): Es tut mir total leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das ist kein Problem. – Frau Kretschmer, Sie dürfen zusammenfassen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Die kurze Zusammenfassung: Ich glaube, das kam heraus, was die Klinikerin zurückgespielt hat. Was ich von unserer Seite ergänzen kann: Dulaglutid ist wirksam und hat ein Sicherheitsprofil, das akzeptabel ist, sonst hätte es die EMA nicht zugelassen. Es bereichert die Therapieoptionen für die niedergelassenen Ärzte oder die Kliniker in der sehr dynamischen Behandlungssituation; denn diese Kinder haben leider einiges vor sich, weil die Behandlung sehr lange anhalten muss. Wir empfehlen – das haben wir im Eingangsstatement gesagt –, die patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung aller zugelassenen als zVT aufzunehmen. Dann sind es Metformin, Insuline, Dapagliflozin, Liraglutid, Exenatid und Dulaglutid in dem Fall, weil es jetzt dazukommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an die klinische Expertin. Herzlichen Dank an Sie, Frau Kretschmer und Ihr Team. Das Team war jetzt nicht gefragt. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das in unsere Diskussion einbeziehen, was ergänzend zu den Stellungnahmen vorgetragen worden ist. Ihre Kritik an den benannten Kombinationspartnern habe ich zur Kenntnis genommen, Frau Kretschmer. Wir haben am 26. August eine größere Veranstaltung, bei der wir uns grundsätzlich mit Kombinationspartnern – sinnvoll, sinnlos, die Schwelle zur Körperverletzung überschreitend oder nicht – beschäftigen werden. Vor diesem Hintergrund ist das nicht untergegangen, sondern ich habe das registriert; denn Sie wissen, der Jubilar nimmt rege am Zeitgeschehen teil. Wir können diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:29 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-383 Dulaglutid

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dulaglutid

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Sulfonylharnstoffe
Biguanide
DPP-4-Hemmer (Gliptine)
Glinide
GLP-1-Rezeptor Agonisten (Glutide; Inkretinmimetika)
Alpha-Glukosidasehemmer
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)
Thiazolidindione (Glitazone)
Insuline und Analoga

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen bis auf den Beschluss zu Insulin degludec von 2015 keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung vor.
- Für Erwachsene liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - o Linagliptin vom 21.02.2013 (erneute Nutzenbewertung) und Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - o Lixisenatid vom 05.09.2013
 - o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
 - o Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015
 - o Insulin degludec vom 16.10.2014, Insulin degludec (neues AWG) vom 20.08.2015 sowie Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 16.05.2019
 - o Albiglutid vom 19.03.2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dulaglutid

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 04.02.2016
- Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016
- Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Sitagliptin vom 22.3.2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)
- Saxagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf) vom 15.12.2016
- Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.02.2018
- Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018 und Insulin glargin/Lixisenatid (nAWG) vom 15.10.2020.
- Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018
- Empagliflozin/Linagliptin vom 22.11.2019.
- Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) jeweils vom 19.12.2019
- Dulaglutid vom 16.07.2020 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse).
- Semaglutid vom 15.04.2021 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
- Bestehender Verordnungs Ausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone
- Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dulaglutid

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	<ul style="list-style-type: none">- Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus- IQWiG- Rapid-Report zur LEADER Studie (Studie zu Liraglutid, Auftrag A17-09, Stand 23.08.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dulaglutid A10BJ05 Trulicity®	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. ○ zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(FI Trulicity, Stand März 2023)</p>
Biguanide	
Metformin A10BA02 generisch	<p>Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Erwachsenen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. - Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. - Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden. (siehe Abschnitt 5.1)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ 2 Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird. Während einjähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, aber Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Wirkung von Metformin in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Patientenzahl im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

(FI Metformin Heumann, Stand 11/2019)

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid
A10BB01
generisch

Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben. Glibenclamid AbZ® kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.

(FI Glibenclamid, Stand 07/2018)

Glimepirid
A10BB12
z.B. Amaryl®

Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Es gibt keine verfügbaren Daten für die Anwendung von Glimepirid bei Patienten unter 8 Jahren. Für Kinder von 8 bis 17 Jahren gibt es bedingt Daten über Glimepirid als Monotherapie (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung in der Pädiatrie sind unzureichend und die Anwendung wird deshalb hier nicht empfohlen.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eine aktiv kontrollierte klinische Studie (bis zu 8 mg Glimepirid täglich oder bis zu 2.000 mg Metformin täglich) wurde über 24 Wochen an 285 Kindern (8 – 17 Jahre alt) mit Typ-2-Diabetes durchgeführt. Sowohl Glimepirid als auch Metformin bewirkten eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes vom Behandlungsbeginn [...]. Glimepirid erfüllte jedoch nicht die Kriterien für Nichtunterlegenheit gegenüber Metformin bezüglich der mittleren Änderung des HbA1c-Wertes. Der Unterschied betrug 0,44 % zugunsten des Metformins. Die obere Grenze (1,05) des 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz lag nicht unter der 0,3 %-Grenze für Nichtunterlegenheit. Nach Behandlung mit Glimepirid

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>traten bei Kindern keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zu Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus auf. Es sind keine Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei pädiatrischen Patienten verfügbar.</p> <p>(FI Amaryl, Stand 04/2017)</p>
<p>Gliquidon A10BB08 Glurenorm®</p>	<p>Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.</p> <p>Glurenorm kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.</p> <p>(FI Glurenorm, Stand 10/2018)</p>
<p>Gliclazid A10BB09 DIAMICRON UNO®</p>	<p>Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von DIA-MICRON UNO 60 mg bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(FI Diamicron, Stand 02/2020)</p>
<p>Alpha-Glucosidase-Inhibitoren</p>	
<p>Acarbose A10BF01 Acarbose AbZ®</p>	<p>Acarbose AbZ ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Acarbose zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt.</p> <p>(FI Acarbose, Stand 02/2014)</p>
<p>GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)</p>	
<p>Exenatide A10BX04 Byetta®</p>	<p>Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metformin - Sulfonylharnstoffen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Thiazolidindionen
 - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat
 - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat
 bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

Byetta ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Die Wirksamkeit von Exenatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: **Kinder und Jugendliche**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von schnell freigesetztem Exenatid wurde in einer 28-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 120 Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes untersucht, die einen HbA1c-Wert von 6,5 % bis 10,5 % aufwiesen. Sie waren entweder Antidiabetika-naiv oder wurden mit Metformin allein, einem Sulfonylharnstoff allein oder Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff behandelt. Die Patienten erhielten 28 Wochen lang eine zweimal tägliche Behandlung mit 5 µg schnell freigesetztem Exenatid, 10 µg schnell freigesetztem Exenatid oder einer äquivalenten Dosis eines Placebos. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes vom Ausgangswert bis zur Behandlungswoche 28; der Behandlungsunterschied (gepoolte Dosen) gegenüber Placebo war statistisch nicht signifikant [-0,28 % (95 % KI: -1,01; 0,45)]. In dieser pädiatrischen Studie wurden keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit identifiziert.

Pharmakokinetische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche In einer Pharmakokinetik Studie wurde 13 Typ-2-Diabetikern zwischen 12 und 16 Jahren eine Einzeldosis von 5 µg Exenatid verabreicht. Es zeigte sich eine leichte Verringerung der mittleren AUC (16 % niedriger) und Cmax (25 % niedriger) im Vergleich zu den bei Erwachsenen ermittelten Werten.

(FI Byetta, Stand 06/2021)

Liraglutid
 A10BX07
 Victoza®

Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, **Jugendlichen und Kindern** ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter 10 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Victoza im Vergleich zu Placebo als Zusatz zu Metformin ± Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren mit Typ 2 Diabetes verglichen wurde, war Victoza der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Senkung des HbA1c nach 26 Wochen überlegen (–1,06, [–1,65, 0,46]). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich HbA1c betrug 1,3 % nach einer unverblindeten Verlängerung von zusätzlich 26 Wochen und bestätigte die anhaltende glykämische Kontrolle mit Victoza. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Victoza war vergleichbar mit dem, welches bei mit Victoza behandelten Erwachsenen beobachtet wurde. Basierend auf einer adäquaten glykämischen Kontrolle oder Verträglichkeit verblieben 30 % der Studienteilnehmer bei einer Dosis von 0,6 mg, 17 % steigerten die Dosis auf 1,2 mg und 53 % steigerten die Dosis auf 1,8 mg.

(FI Victoza, Stand 09/2020)

Insulin
glargin/Lixisenatid
A10AE54
Suliqua®

Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Suliqua bei Kindern und Jugendlichen.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Suliqua eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gewährt [...].

(FI Suliqua, Stand 07/2020)

Semaglutid
A10BJ06
Ozempic®

Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Semaglutid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt [...].

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Semaglutid wurde nicht bei pädiatrischen Patienten untersucht.

(FI Ozempic, Stand 03/2021)

Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)

Saxagliptin
A10BH03
Onglyza®

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen)

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onglyza bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onglyza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].

(FI Onglyza, Stand 03/2020)

Saxagliptin/Metformin
A10BD10

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Komboglyze®

- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Komboglyze eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].

(FI Komboglyze, Stand 03/2020)

Sitagliptin
A10BH01
Januvia®

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Sitagliptin darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden. Zurzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Sitagliptin wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil mit dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Eine 54-wöchige doppelblinde Studie wurde zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin 100 mg einmal täglich bei Kindern und Jugendlichen (zwischen 10 und 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus durchgeführt, welche mindestens 12 Wochen keine anti-hyperglykämische Therapie (mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10 %) erhalten hatten oder welche mindestens 12 Wochen eine stabile Insulindosis (mit einem HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10 %) erhalten hatten. Die Patienten erhielten über eine Dauer von 20 Wochen randomisiert entweder Sitagliptin 100 mg einmal täglich oder Placebo. Der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn lag bei 7,5 %. Die Behandlung mit Sitagliptin 100 mg einmal täglich führte nach 20 Wochen zu keiner signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes. Die Senkung des HbA1c-Wertes bei Patienten unter Sitagliptin (N = 95) lag bei 0,0 % im Vergleich zu 0,2 % (N = 95) bei Patienten unter Placebo, dies entspricht einem Unterschied von -0,2 % (95 % KI: -0,7; 0,3).

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Sitagliptin (Einzeldosen von 50 mg, 100 mg und 200 mg) wurde bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht. Bei dieser Population war die dosisangepasste AUC von Sitagliptin im Plasma im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus nach Gabe einer 100-mg-Dosis ca. 18 % niedriger. Aufgrund des flachen Verlaufs der PK/PD-Beziehung zwischen der 50 mg und der 100 mg Dosis wird dieser Unterschied im Vergleich zu erwachsenen Patienten nicht als klinisch bedeutsam erachtet. Es wurden keine Studien mit Sitagliptin bei Kindern unter 10 Jahren durchgeführt.

(FI Januvia, Stand 10/2021)

Sitagliptin/Metformin
A10BD07
z.B. Janumet®

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Janumet darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden. Zurzeit verfügbare Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Janumet wurde bei Kindern unter 10 Jahren nicht untersucht.

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Janumet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus war das Nebenwirkungsprofil im Allgemeinen mit dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar. Die Anwendung von Sitagliptin war bei Kindern und Jugendlichen ungeachtet einer Hintergrundmedikation mit Insulin mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Janumet eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...]. Im Rahmen von zwei 54-wöchigen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin, mit oder ohne Insulin, untersucht. Die zusätzliche Gabe von Sitagliptin (als Sitagliptin + Metformin oder Sitagliptin + retardiertes Metformin („XR“) gegeben) wurde mit der zusätzlichen Gabe von Placebo + Metformin bzw. Metformin XR verglichen. Obwohl für Sitagliptin + Metformin/Sitagliptin + Metformin XR im Vergleich zu Metformin in einer gepoolten Analyse dieser beiden Studien in Woche 20 eine Überlegenheit hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes gezeigt werden konnte, waren die Ergebnisse der einzelnen Studien inkonsistent. Darüber hinaus wurde eine erhöhte Wirksamkeit von Sitagliptin + Metformin bzw. Sitagliptin + Metformin XR im Vergleich zu Metformin in Woche 54 nicht beobachtet. Daher darf Janumet bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit nicht angewendet werden [...].

(FI Janumet, Stand 10/2021)

Ertugliflozin/Sitagliptin
A10BD24
Steglujan®

Bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in dem vorliegenden Arzneimittel enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.

(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.)

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Steglujan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Steglujan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2 Diabetes mellitus gewährt [...].

(FI Steglujan, Stand 07/2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Vildagliptin A10BH02 Jalra®</p>	<p>Vildagliptin wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist. - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zu keiner ausreichenden glykämischen Kontrolle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen) <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Jalra wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jalra bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor [...].</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</i></p> <p>(FI Jalra: Stand 07/2021)</p>
<p>Vildagliptin/Metformin A10BD08 z.B. Eucreas®</p>	<p>Eucreas wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, die mit Metforminhydrochlorid allein unzureichend eingestellt sind. - bei Patienten, die bereits mit einer Kombination von Vildagliptin und Metforminhydrochlorid als separate Tabletten behandelt werden. - in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zu keiner ausreichenden glykämischen Kontrolle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen) <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Eucreas wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eucreas bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor [...].</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin in Kombination mit Metformin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes-mellitus gewährt [...].</i></p> <p>(FI Eucreas: Stand 06/2021)</p>

Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Dapagliflozin A10BK01 z.B. Forxiga®</p>	<p><u>Typ-2-Diabetes mellitus</u> Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Nebenwirkungen Kinder und Jugendliche</u> Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin, das in einer klinischen Studie bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1), war ähnlich wie das in den Studien mit Erwachsenen beobachtete.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche Typ-2 Diabetes mellitus</u> In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 24 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden 39 Patienten auf Dapagliflozin 10 mg und 33 auf Placebo als Add-on-Therapie mit Metformin, Insulin oder einer Kombination aus Metformin und Insulin randomisiert. Bei Randomisierung waren 74 % der Patienten < 18 Jahre alt. Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes betrug für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo -0,75 % (95 % KI -1,65; 0,15) vom Ausgangswert bis Woche 24. In der Altersgruppe < 18 Jahre betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo -0,59 % (95 % KI -1,66; 0,48).[...]. Die Wirksamkeit und Sicherheit waren ähnlich wie bei der mit Dapagliflozin behandelten Erwachsenenpopulation. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden in einer 28-wöchigen Verlängerungsstudie zur Sicherheit zusätzlich bestätigt.</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Glucosurie) bei Kindern mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 10 bis 17 Jahren waren ähnlich wie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus.</p> <p>(FI Forxiga, Stand 11/2021)</p>
<p>Dapagliflozin/Metformin A10BD15 z.B. Xigduo®</p>	<p>Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xigduo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xigduo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</i></p> <p>(FI Xigduo, Stand 11/2019)</p>
<p>Empagliflozin A10BX12 Jardiance®</p>	<p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jardiance eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</i></p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten.</i></p> <p>(FI Jardiance, Stand 06/2021)</p>
<p>Empagliflozin/Linagliptin A10BD19 Glyxambi®</p>	<p>Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen • wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Glyxambi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</i></p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Empagliflozin: In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten</i></p> <p><i>Linagliptin: In einer pädiatrischen Studie der Phase 2 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von 1 mg und 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten. Linagliptin 5 mg war Linagliptin 1 mg in Bezug auf die minimale DPP-4-Inhibition überlegen (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) und zeigte eine numerisch größere Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-0,63 % vs. -0,48 %, n. s., adjustiertes Mittel). Angesichts des begrenzten Datensets sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.</i></p> <p>(FI Glyxambi, Stand 07/2021)</p>
Glinide	<p><i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i></p>
<p>Nateglinid A10BX03 Starlix®</p>	<p>Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden</i></p> <p>(FI Starlix, Stand 05/2018)</p>
<p>Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AbZ®</p>	<p>Repaglinid ist indiziert bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repaglinid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(FI Repaglinid, Stand 05/2021)</p>
Glitazone	Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 Berlinsulin H 30/70	<p>Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(FI Berlinsulin, Stand 08/2020)</p>
Insulinanaloga	Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 NovoRapid 100 I.E./ml	<p>NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> NovoRapid kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 1 Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten [...]. Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoRapid® bei Kindern im Alter unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Eine klinische Studie, in der präprandial verabreichtes lösliches Humaninsulin mit postprandial verabreichtem Insulin aspart verglichen wurde, wurde bei Kleinkindern durchgeführt (20 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, davon 4 Patienten jünger als 4 Jahre; Studiendauer 12 Wochen); und eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei Kindern (6 – 12 Jahre) und Jugendlichen (13 – 17 Jahre) durchgeführt. Das pharmakodynamische Profil von Insulin aspart bei Kindern war dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig. In zwei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von NovoRapid, das als Bolusinsulin in Kombination mit Insulin detemir oder Insulin degludec als Basalinsulin gegeben wurde, über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Jugendlichen und Kindern ab</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

dem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahre (n=712) untersucht. In die Studien waren 167 Kinder im Alter von 1-5 Jahren, 260 im Alter von 6-11 Jahren und 285 im Alter von 12-17 Jahren eingeschlossen. Die beobachteten Verbesserungen des HbA1c und des Sicherheitsprofils waren zwischen allen Altersgruppen vergleichbar.

(FI Novorapid, Stand 09/2020)

Insuline lang
wirkend:
Insulin detemir,
Insulin glargin,
Insulin degludec
A10AE01-06
Lantus 100 I.E./ml

Insulin glargin:

Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.

Dosierung und Art der Anwendung: **Kinder und Jugendliche**

Jugendliche und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lantus bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter ist erwiesen [...]. Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst werden.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden pädiatrische Patienten (6–15 Jahre alt) mit Typ-1-Diabetes (n = 349) 28 Wochen lang nach einem Basal-Bolus-Insulin-Regime mit normalem Humaninsulin vor jeder Mahlzeit behandelt. Zusätzlich wurde Insulin glargin einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht oder NPH-Humaninsulin ein- oder zweimal täglich. Beide Gruppen verhielten sich ähnlich in Bezug auf glykosyliertes Hämoglobin und das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, jedoch wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. In der Insulin-glargin-Gruppe traten weniger schwere Hypoglykämien auf. 143 der mit Insulin glargin behandelten Patienten dieser Studie führten die Behandlung mit Insulin glargin in einer nicht kontrollierten Fortsetzungsstudie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren weiter. Dabei wurden während dieser längeren Behandlungsdauer mit Insulin glargin keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise gefunden. Es wurde auch eine Studie im Cross-over-Design mit 26 jugendlichen Typ-1-Diabetikern im Alter von 12–18 Jahren durchgeführt zum Vergleich von Insulin glargin und Insulin lispro mit NPH- und normalem Humaninsulin (jede Behandlung wurde 16 Wochen lang durchgeführt, die Reihenfolge war zufällig). Wie in der weiter oben beschriebenen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. Die Änderungen des HbA1c-Wertes bezogen auf den Ausgangswert waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; die über Nacht gemessenen Blutzuckerwerte waren jedoch in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe signifikant höher als in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe, mit einem durchschnittlichen Tiefstwert von 5,4 mM gegen 4,1 mM. Entsprechend betrug die Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien 32 % in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe gegen 52 % in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe. Eine 24-wöchige Parallelgruppenstudie wurde bei 125 Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus im Alter von 2 bis 6 Jahren durchgeführt. Es wurde die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin am Morgen mit der einmal oder zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin als Basalinsulin verglichen. Beide Gruppen erhielten vor den Mahlzeiten ein Bolus-Insulin. Das primäre Ziel des Nachweises der Nicht-unterlegenheit von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bez. aller Hypoglykämien wurde nicht erreicht. Es gab tendenziell mehr Hypoglykämieereignisse unter Insulin glargin [...]. Glykohämoglobin (HbA1c) und Blutzuckerschwankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es traten in dieser Studie keine neuen Fragen zur Sicherheit auf.

(Fachinformation Lantus, Stand 07/2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-383 (Dulaglutid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	4
3.1 Cochrane Reviews.....	4
3.2 Systematische Reviews.....	4
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen.....	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MACE	Major adverse cardiovascular event
mmol/L	Millimol pro Liter
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Diabetes Mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.03.2021 durchgeführt, die folgende am 16.11.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 570 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt drei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

NICE et al., 2015 [2].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management; Full guideline (last updated December 2020).

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Diabetes in children and young people.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- last updated December 2020

LoE/GoR

Table 6: Levels of evidence

Level	Source of evidence
Ia	Systematic review or meta-analysis of randomised controlled trials
Ib	At least 1 randomised controlled trial
IIa	At least 1 well-designed controlled study without randomisation
IIb	At least 1 well-designed quasi- experimental study , such as a cohort study
III	Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, case-control studies and case series
IV	Expert committee reports, opinions and/or clinical experience of respected authorities

Table 7: Grading of recommendations

Grade	Basis for recommendation
A	Based directly based on level I evidence
B	Based directly on level II evidence or extrapolated from level I evidence
C	Based directly on level III evidence or extrapolated from level I or level II evidence
D	Based directly on level IV evidence or extrapolated from level I, level II or level III evidence
GPP	Good practice point based on the view of the Guideline Development Group
NICE TA	Recommendation taken from a NICE Technology Appraisal

Recommendations

Management of type 2 diabetes – dietary and weight loss advice and oral drug treatment

Dietary management

1.3.13 At each contact with a child or young person with type 2 diabetes who is overweight or obese, advise them and their families or carers about the benefits of exercise and weight loss, and provide support towards achieving this. See also the NICE guidelines on maintaining a healthy weight and managing obesity. [2015]

1.3.14 Offer children and young people with type 2 diabetes dietetic support to help optimise body weight and blood glucose levels. [2004, amended 2015]

1.3.15 At each contact with a child or young person with type 2 diabetes, explain to them and their families or carers how healthy eating can help to:

- reduce hyperglycaemia
- reduce cardiovascular risk
- promote weight loss (see recommendation 1.3.13). [2015]

1.3.16 Provide dietary advice to children and young people with type 2 diabetes and their families or carers in a sensitive manner. Take into account the difficulties that many people have with losing weight, and how healthy eating can also help with blood glucose levels and avoiding complications. [2015]

1.3.17 Take into account social and cultural considerations when providing dietary advice to children and young people with type 2 diabetes. [2015]

1.3.18 Encourage children and young people with type 2 diabetes to eat at least 5 portions of fruit and vegetables each day. [2015]

1.3.19 At each clinic visit for children and young people with type 2 diabetes:

- measure height and weight and plot on an appropriate growth chart
- calculate BMI.

Check for normal growth or significant changes in weight, because these may reflect changes in blood glucose levels. [2004, amended 2015]

1.3.20 Provide arrangements for weighing children and young people with type 2 diabetes that respect their privacy. [2004, amended 2015]

Metformin

1.3.21 Offer standard-release metformin from diagnosis to children and young people with type 2 diabetes. [2015]

Evidence profile: A single RCT was identified for inclusion for this review question (Jones 2002). This study involved 82 children and young people with type 2 diabetes (age range 10 to 17 years) and compared metformin (dose up to 2000 mg/day) with matching placebo for up to 16 weeks.

Table 56: Evidence profile for effectiveness of metformin in improving glycaemic control in children and young people with type 2 diabetes when compared with placebo

Number of studies	Number of children and young people		Effect		Quality
	Metformin	Placebo	Relative (95% confidence interval)	Absolute (95% confidence interval)	
HbA1c value (% at endpoint)					
1 (Jones 2002)	36	36	NA	MD between the groups at endpoint 1.1 lower (1.19 lower to 1.01 lower) ^a	High
Number needing rescue medication					
1 (Jones 2002)	4/42 (9.5%)	26/40 (65%)	RR 0.15 (0.06 to 0.4)	552 fewer per 1000 (from 390 fewer to 611 fewer)	High
Number reporting any adverse event (including number with DKA)					
1 (Jones 2002)	29/42 (69%)	24/40 (60%)	RR 1.15 (0.83 to 1.59)	90 more per 1000 (from 102 fewer to 354 more)	High
Number of dropouts					
1 (Jones 2002)	6/42 (14.3%)	4/40 (10%)	RR 1.43 (0.42 to 3.91)	43 more per 1000 (from 58 fewer to 291 more)	High
FPG concentration (change from baseline, mmol/l)					
1 (Jones 2002)	36	36	NA	MD between the groups 3.6 lower (3.83 lower to 3.37 lower) ^b	High

DKA diabetic ketoacidosis, FPG fasting plasma glucose, MD mean difference, NA not applicable, RR relative risk
a. Adjusted mean HbA1c at baseline (%), metformin 7.2±1.2, placebo 8.6±0.2
b. No apparent risk of bias in the included study

The quality of the evidence for all of the following was high.

One study (total 72 participants) showed a reduction in HbA1c was associated with the use of metformin monotherapy in children and young people with type 2 diabetes.

One study (total 82 participants) showed a smaller proportion of participants needing rescue medication following the use of metformin in children and young people with type 2 diabetes.

One study (total 72 participants) showed a reduction in FPG was associated with the use of metformin in children and young people with type 2 diabetes.

One study (total 82 participants) showed that the numbers of participants for whom adverse events (including DKA) were reported was similar for both treatment groups.

One study (total 82 participants) showed that the number of dropouts was similar for both treatment groups.

There was no evidence for outcomes relating to changes in BMI or patient satisfaction with treatment.

HbA1c targets and monitoring:

1.3.22 Measure HbA1c using methods that have been calibrated according to International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) standardisation. [2015]

1.3.23 Explain to children and young people with type 2 diabetes and their families or carers that an HbA1c target level of 48 mmol/mol (6.5%) or lower will minimise their risk of long-term complications. [2015]

1.3.24 Explain to children and young people with type 2 diabetes who have an HbA1c level above 48 mmol/mol (6.5%) that any reduction in HbA1c level reduces their risk of long-term complications. [2015]

1.3.25 Explain the benefits of safely achieving and maintaining the lowest attainable HbA1c to children and young people with type 2 diabetes and their families or carers. [2015]

1.3.26 Agree an individualised lowest achievable HbA1c target with each child or young person with type 2 diabetes and their families or carers. Take into account factors such as their daily activities, individual life goals, complications and comorbidities. [2015]

1.3.27 Measure HbA1c levels every 3 months in children and young people with type 2 diabetes. [2015]

1.3.28 Support children and young people with type 2 diabetes and their families or carers to safely achieve and maintain their individual agreed HbA1c target level. [2015]

1.3.29 Diabetes services should document the proportion of children and young people with type 2 diabetes who achieve an HbA1c level of 53 mmol/mol (7%) or lower. [2015]

References:

Jones,K.L., Arslanian,S., Peterokova,V.A., Park,J.S., Tomlinson,M.J., Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial, Diabetes Care, 25, 89-94, 2002

Peña AS et al., 2020 [3].

Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines.

Zielsetzung/Fragestellung

Assessment and management of paediatric type 2 diabetes at all levels of care (eg, general practitioners, paediatricians, paediatric endocrinologists, allied health care professionals).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium (Patientenbeteiligung unklar / wird nicht berichtet)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozess nicht beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were done until February 2019 except the pharmacotherapy one that was done until May 2019

LoE/GoR

1 National Health and Medical Research Council (NHMRC) and Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) levels of evidence

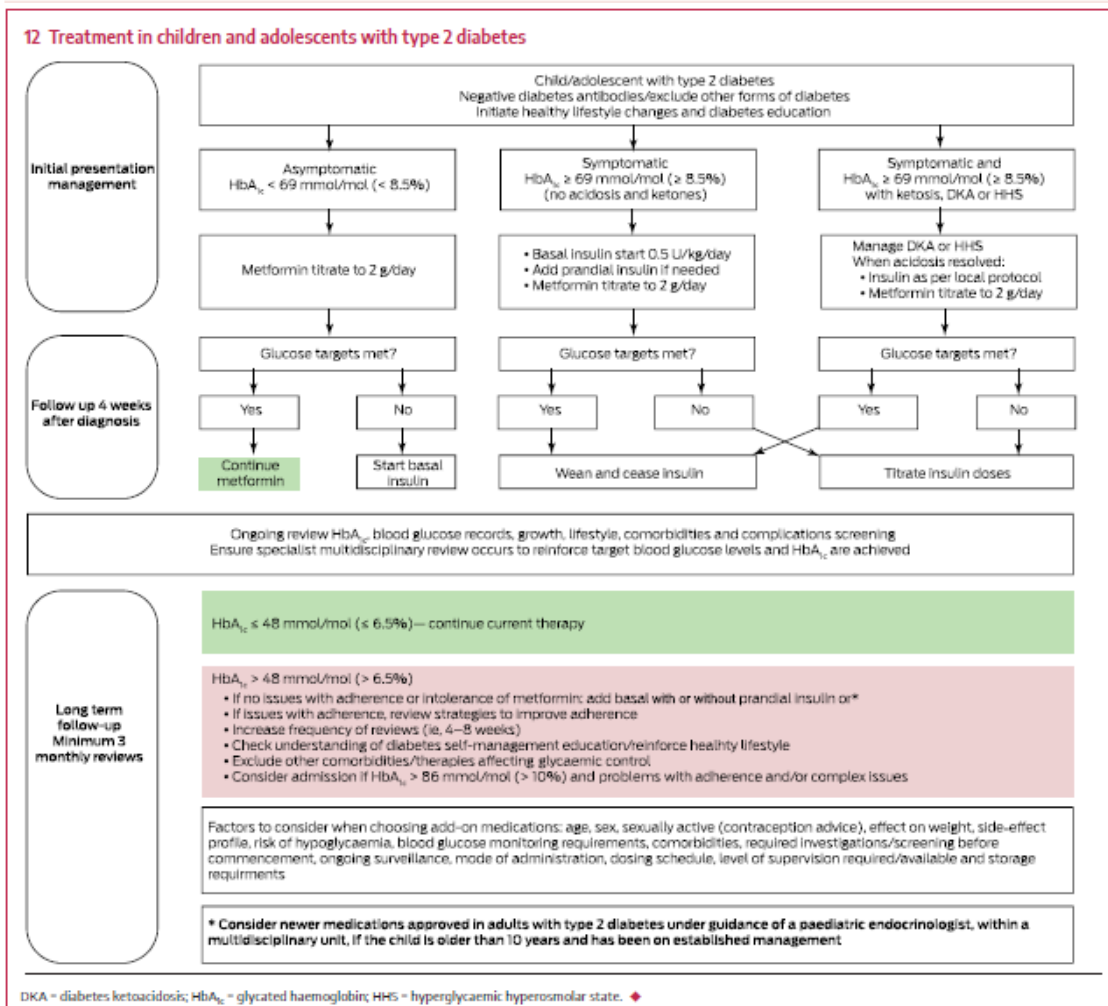
GRADE definition and NHMRC levels of evidence	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Definition	Body of evidence can be trusted to guide practice	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	Body of evidence provides some support for recommendations but care should be taken in its application	Body of evidence is weak and recommendation should be applied with caution
Evidence base	Several level I or II studies with low risk of bias	One or more level II studies with low risk of bias	Level III studies with low risk of bias, or level II studies with moderate risk of bias	Level IV studies or level I to III with high risk of bias
Consistency	All studies consistent	Most studies consistent and inconsistencies may be explained	Some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	Evidence is inconsistent
Clinical impact	Very large	Substantial	Moderate	Slight or restricted
Generalisability	Populations studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	Populations studied in body of evidence are similar to the target population for the guideline	Populations studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population	Populations studied in body of evidence differ from target population and it is hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	Directly applicable to Australian health care context	Applicable to Australian health care context with few caveats	Probably applicable to Australian health care context with some caveats	Not applicable to Australia health care context
GRADE quality of evidence and definition	High quality. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect	Moderate quality. Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Low quality. Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	Very low quality. Any estimate of effect is very uncertain

Recommendations

Guidelines sections and subsections	Recommendations	GRADE category
Pharmacotherapy	Metformin up to 2 g per day should be used as the first line medication in patients presenting with mild symptoms or in those who are diagnosed after screening	A
	Insulin should be the first line treatment for patients who present with diabetes ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state or ketosis, and should be added to metformin where glycaemic targets have not been achieved or maintained with metformin monotherapy	B
	If glycaemic targets are not achieved with metformin (with or without insulin), other glucose-lowering medications approved for adults should be considered. Such medications should only be prescribed under the guidance of a paediatric endocrinologist, given limited evidence for safety and efficacy in children and adolescents	D
Complications and comorbidities	Screen for all complications and comorbidities soon after diagnosis of type 2 diabetes to establish prompt management and ongoing assessment and management [†]	A
Retinopathy	Assess retina using dilated pupil exam or retinal photography by an optometrist or ophthalmologist at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	A
Nephropathy	Assess early morning urine albumin to creatinine ratio at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	A
Neuropathy	Foot examination at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	C
Overweight/obesity	Optimise weight management as well as glycaemia to reduce risk of comorbidities and complications [†]	B
	Consider bariatric surgery for selected post-pubertal adolescents with type 2 diabetes with severe obesity, taking into account special considerations in relation to consent, procedure, family support and availability of adequate services [†]	C
Psychosocial	Quick screening tools for psychosocial comorbidities and diabetes distress should be used regularly after diagnosis [†]	B
	Consider screening for disordered eating behaviour [†]	D
Reproductive health	For adolescent girls, a review of menstrual cycle regularity, symptoms and signs of hyperandrogenism, and need of contraception should be done at every visit, especially if the HbA _{1c} level is above target or the patient is using teratogenic medications [†]	B
Liver disease	Assess liver function test (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) at diagnosis and yearly unless abnormal [†]	B
Obstructive sleep apnoea	Evaluate symptoms of obstructive sleep apnoea in children and adolescents with obesity [†]	C
Hypertension	Assess blood pressure using appropriate cuff at every visit [†]	A
Lipids	Assess lipid profile when glycaemic targets have been achieved after diagnosis and yearly unless abnormal [†]	B
Transition	Transition to adult endocrinologist within a multidisciplinary team due to the severity of disease progression and higher risk of diabetes complications	C

BMI = body mass index; GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HbA_{1c} = glycated haemoglobin. * This will also apply to non-Indigenous adolescents. † Refer to Box 13. ♦

Healthy lifestyle	Weight management and multicomponent approach to lifestyle modification is required at diagnosis and ongoing	C
Weight management	Optimise weight management	B
Diet	Aim for healthy eating: eliminate sugar-sweetened beverages, reduce calorie-dense and nutrient-poor foods, provide education regarding carbohydrates (role, sources, portion control and, if appropriate, counting of carbohydrates) and ensure adequate intake of nutrient-dense and low glycaemic index foods	B
	Reduce total energy intake to achieve $\geq 7\%$ decrease in excess weight	B
Physical activity	Aim for at least 60 min/day of moderate to vigorous physical activity to improve body composition, glucose management and insulin sensitivity	B
	Exercise programs should include resistance activities to increase muscle mass, contributing to improved blood glucose management	B
Sedentary behaviour	Recreational screen time should be limited to ≤ 2 hours a day	C
Sleep	Encourage quality sleep of 8–11 hours duration according to age, with consistent bed and wake-up times and reduction of electronic media use in the evening	C



ADA, 2021 [1].

American Diabetes Association (ADA)

Standards of Medical Care in Diabetes 2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Diabetes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext beschrieben;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Through July 1st 2020. Critical updates through 1 September 2020.

LoE/GoR

Table 1—ADA evidence-grading system for “Standards of Medical Care in Diabetes”

Level of evidence	Description
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience

Recommendations

13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes -2021 / Type 2 Diabetes

- Glycemic Targets
 - 13.60 Home self-monitoring of blood glucose regimens should be individualized, taking into consideration the pharmacologic treatment of the patient. E
 - 13.61 Glycemic status should be assessed every 3 months. E
 - 13.62 A reasonable A1C target for most children and adolescents with type 2 diabetes treated with oral agents alone is ,7% (53mmol/mol). More stringent A1C targets (such as ,6.5% [48 mmol/mol]) may be appropriate for selected individual patients if they can be achieved without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment. Appropriate patients might include those with short duration of diabetes

- and lesser degrees of b-cell dysfunction and patients treated with lifestyle or metformin only who achieve significant weight improvement. E
- 13.63 Less stringent A1C goals (such as 7.5% [58mmol/mol]) maybe appropriate if there is increased risk of hypoglycemia. E
 - 13.64 A1C targets for patients on insulin should be individualized, taking into account the relatively low rates of hypoglycemia in youth-onset type 2 diabetes. E
 - Pharmacologic Management
 - 13.65 Initiate pharmacologic therapy, in addition to behavioral counseling for healthful nutrition and physical activity changes, at diagnosis of type 2 diabetes. A
 - 13.66 In incidentally diagnosed or metabolically stable patients (A1C, <8.5% [69 mmol/mol] and asymptomatic), metformin is the initial pharmacologic treatment of choice if renal function is normal. A
 - 13.67 Youth with marked hyperglycemia (blood glucose >250 mg/dL [13.9 mmol/L], A1C ≥8.5% [69 mmol/mol]) without acidosis at diagnosis who are symptomatic with polyuria, polydipsia, nocturia, and/or weight loss should be treated initially with basal insulin while metformin is initiated and titrated. B
 - 13.68 In patients with ketosis/ ketoacidosis, treatment with subcutaneous or intravenous insulin should be initiated to rapidly correct the hyperglycemia and the metabolic derangement. Once acidosis is resolved, metformin should be initiated while subcutaneous insulin therapy is continued. A
 - 13.69 In individuals presenting with severe hyperglycemia (blood glucose ≥600 mg/dL [33.3 mmol/L]), consider assessment for hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. A
 - 13.70 If glycemic targets are no longer met with metformin (with or without basal insulin), liraglutide (a glucagon-like peptide 1 receptor agonist) therapy should be considered in children 10 years of age or older if they have no past medical history or family history of medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia type 2. A
 - 13.71 Patients treated with basal insulin who do not meet glycemic target should be moved to multiple daily injections with basal and premeal bolus insulins. E
 - 13.72 In patients initially treated with insulin and metformin who are meeting glucose targets based on home blood glucose monitoring, insulin can be tapered over 2–6 weeks by decreasing the insulin dose 10–30% every few days. B
 - 13.73 Use of medications not approved by the U.S. Food and Drug Administration for youth with type 2 diabetes is not recommended outside of research trials. B

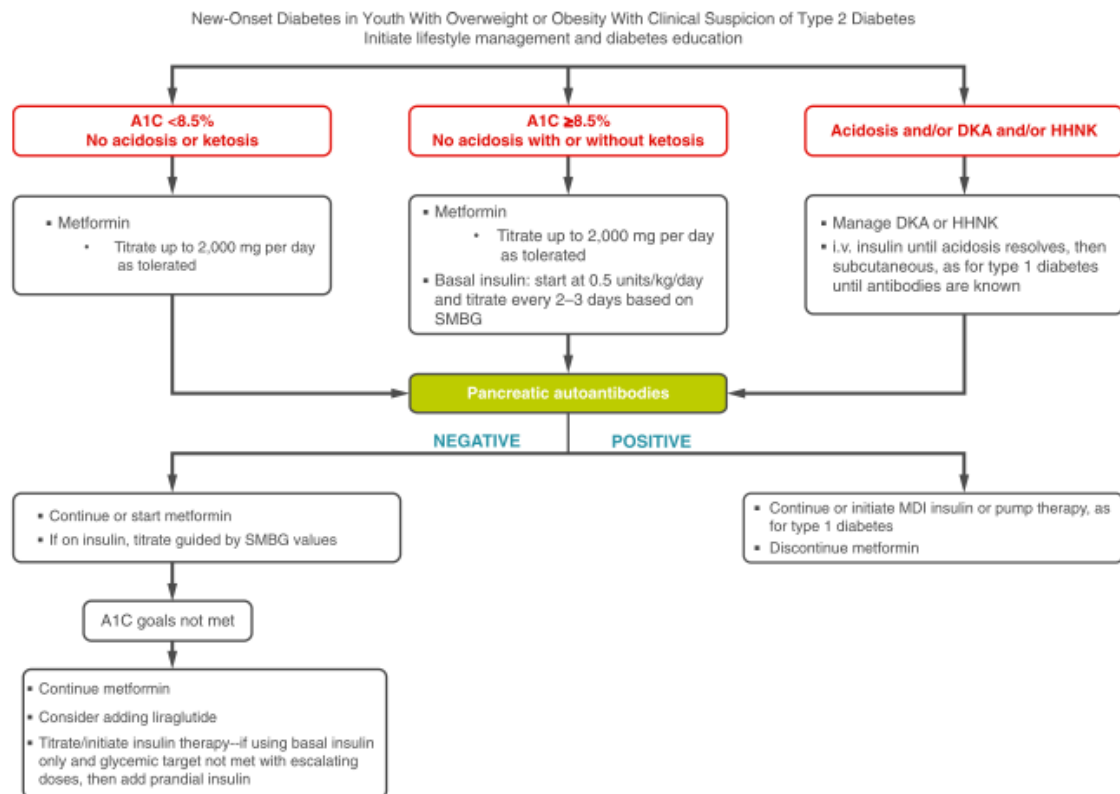


Figure 13.1—Management of new-onset diabetes in youth with overweight or obesity with clinical suspicion of type 2 diabetes. A1C 8.5% = 69 mmol/mol. Adapted from the ADA position statement “Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes” (2). DKA, diabetic ketoacidosis; HHNK, hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome; MDI, multiple daily injections; SMBG, self-monitoring of blood glucose.

- **TRANSITION FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE**
 - 13.110 Pediatric diabetes providers should begin to prepare youth for transition to adult health care in early adolescence and, at the latest, at least 1 year before the transition. E
 - 13.111 Both pediatric and adult diabetes care providers should provide support and resources for transitioning young adults. E
 - 13.112 Youth with type 2 diabetes should be transferred to an adult-oriented diabetes specialist when deemed appropriate by the patient and provider. E

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 16.11.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	(t2dm OR dmt2 OR niddm OR mody):ti
3	(diabetes OR dm):ti
4	("adult onset" OR "maturity onset" OR young OR (non NEXT insulin NEXT dependan*) OR (noninsulin NEXT dependan*) OR "slow onset" OR (ketosis NEXT resistan*) OR "type 2" OR "type II" OR t2 OR tII OR ("t 2") OR ("t II")):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date Between Nov 2016 and Nov 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

The Cochrane Childhood Cancer search strategy for identifying studies including Children [C]

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR (non-insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]
8	insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title/Abstract]

#	Suchfrage
9	(Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])
10	Liraglutide[MeSH Terms] OR Liraglutid*[tiab] OR Lira[tiab] OR NN-2211[tiab] OR NN2211[tiab] OR Saxenda[tiab] OR Victoza[tiab]
11	Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR Antidiabetics[Title] OR Anti-diabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]
12	(Antidiabetic*[Title] OR Anti-diabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR drug*[Title] OR effect*[Title])
13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR "school child"[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm* OR infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]
15	#5 AND #13 AND #14
16	(#15) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR

#	Suchfrage
	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
17	(#16) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

The Cochrane Childhood Cancer search strategy for identifying studies including Children [C]

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract] OR (non insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(#1 OR #2 OR #5)
7	infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR "school child"[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm* OR infant[mh] OR child[mh] OR adolescent[mh]

#	Suchfrage
8	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	#6 AND #7 AND #8
10	(#9) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):1-244.
2. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management; full guideline (last updated December 2020) [online]. London (GBR): 2015. [Zugriff: 11.11.2021]. (NICE guidelines; Band 18). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/evidence/full-guideline-pdf-435396352>.
3. **Pena AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, 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.

-
- [A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. BMC 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>
- [C] Leclercq E, Leeflang MM, Van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr 2013;162(3):629-634 e622. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.012>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-383

Kontaktdaten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zur medikamentösen Therapie sind in Deutschland aktuell Insulin, Metformin (ab 10 Jahre alleine oder in Kombination mit Insulin) und Liraglutide zugelassen. Für Glimepirid gibt es Sicherheitsdaten, die Fachinformation bezeichnet die Daten aber als unzureichend, um eine Behandlung mit Glimeperid bei Kindern und Jugendlichen zu empfehlen. Bisher gibt es keine Untersuchungen zur Überlegenheit einer Insulintherapie gegenüber den oralen Antidiabetika, es ist jedoch sicher mit einer besseren Akzeptanz und Compliance einer oralen Therapie durch die Kinder und deren Familien zu rechnen. Insulin birgt auch die mögliche Gefahr der weiteren Gewichtszunahme

Am meisten Erfahrung in der pädiatrischen Diabetologie gibt es mit Metformin, da dies am längsten zugelassen ist. In der untersuchten Patientengruppe im Alter von 10-16 Jahren zeigte sich ein besserer HbA1c-Wert bei Gabe von Metformin bis zu 2000 mg/ Tag, als in der Plazebogruppe (7,5% gegenüber 8,6%). Metformin hat auch einen günstigen Einfluß auf die Adipositas (1).

Es gibt eine publizierte Therapiestudie zum Vergleich von Glimeperid mit Metformin an 285 pädiatrischen Typ 2 Patienten (mittleres Alter 13.8 Jahre) (2). Beide Substanzen senkten den HbA1c in gleichem Maße (-0.70% Glimeperid, -0.85% Metformin). Mit Metformin behandelte Patienten konnten den BMI nach 24 Wochen um -0.33 kg/m² senken, in der Glimeperidgruppe war hingegen eine durchschnittliche Zunahme des BMI um 0.26 kg/m² zu sehen. Hypoglykämien waren in beiden Behandlungsarmen gleich selten. Eine Zulassung wird derzeit in Deutschland angestrebt.

In einer weiteren Studie wurde Rosiglitazon bei Jugendlichen mit Metformin verglichen. Zwischen den Behandlungsarmen gab es primär keinen Unterschied, eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch eine bessere HbA1c Reduktion bei bislang nicht medikamentös behandelten Patienten durch Metformin gegenüber einer stärkeren HbA1c Reduktion bei bereits vor Studienbeginn (meist mit Metformin) medikamentös behandelten Jugendlichen durch Rosiglitazon. Metformin war gewichtsneutral während eine Gewichtszunahme durch Rosiglitazon (3kg) gesehen wurde (3). Bei einigen Patienten musste nach längerer Therapiedauer Insulin eingesetzt werden. Rosiglitazon ist im Kindes- und Jugendalter jedoch nicht zugelassen und wird seit 2010 in Deutschland nicht mehr verwendet aufgrund einer Anordnung des BfArM.

Liraglutide zeigt bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (4) sowie Verträglichkeit (5). Tamborlane et al. überprüften die Wirksamkeit von Liraglutide als add on zu Metformin bei nicht ausreichender Stoffwechselkontrolle (mit oder ohne zusätzliche Basalinsulingabe). 135 Jugendliche (10-17 Jahre) wurden randomisiert für Liraglutide oder Placebo. Der HbA1c konnte um 0.64% gesenkt werden unter Liraglutide und stieg um 0.42% in der Plazebogruppe. Ebenso konnte die Nüchtern glukose gesenkt werden mit Liraglutide im

Kontaktdaten <i>AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)</i> <i>DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.
<p>Vergleich zu einem Anstieg in der Kontrollgruppe. Eine signifikante BMI Reduktion konnte nicht gezeigt werden in dieser Studie (6). In einer über einen kurzen Zeitraum angelegten Studie konnte jedoch eine BMI Reduktion gezeigt werden (7). In der Folgestudie konnte mit Liraglutide bei adipösen Jugendlichen eine signifikante BMI Reduktion (4.5% mehr als in der Plazebogruppe) gesehen werden (8). Liraglutide ist zwar in dieser Altersgruppe aktuell für die Adipositas alleine zugelassen, die hohen Therapiekosten werden von den Krankenkassen nicht übernommen, da es als sog. Lifestyle-Medikament eingeordnet wird.</p> <p>Für DPP4 Inhibitoren und SGLT2 Inhibitoren sind die Studien bei Jugendlichen begonnen worden, Ergebnisse sind bislang nicht publiziert (9).</p> <p>Zur Versorgungspraxis in Deutschland gibt es Daten aus dem DPV Register, die letzte Publikation liegt hier jedoch etwas zurück (2018), so dass Liraglutide noch nicht erfasst war. Zum Publikationszeitpunkt wurden von 510 Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland bei Diabetesbeginn 32% mit Insulin behandelt, 45% mit OADs, 42% mit Metformin alleine. Welche OADs außer Metformin verwendet wurden ist nicht beschrieben. Ebenso fehlen hier Daten zur Kombination von Metformin mit Insulin (10).</p> <p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Jones K, Arslanian S, McVie R, Tomlinson M, Park J-S (2002). Metformin improves glycaemic control in children with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 25:89-942. Gottschalk M, Danne T, Vljajnic A, Cara J (2007). Glimeperid versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 30:790-7943. The TODAY Study Group (2007). Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 Diabetes. <i>Pediatric Diabetes</i> 8:74-874. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ et al. Liraglutide`s safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized double blind, placebo controlled trial. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2014; 16:679-6875. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Carlsson Petri KC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years <i>J Pediatr</i> 2017;181:146-536. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U et al. Liraglutide in children and adolescents. <i>N Engl J Med</i> 2019; Apr 187. Mastrandrea LD, Witte L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenberger RA. Liraglutide in a paediatric (7-11y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled short term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. <i>Pediatr Obes</i> 2019; 14:e12495

Kontaktdaten <i>AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)</i> <i>DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.
8. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale M, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A randomized controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. <i>N Engl J Med</i> 2020; 382:2117-2128. 9. Kapellen TM. Pharmacotherapy of children and adolescents with type 2 diabetes. <i>Handb Exp Pharmacol</i> 2020; 261:119-129 10. Klingensmith GJ, Lanzinger S, Tamborlane WV, Hofer SE, Cheng P, de Beaufort C, Gal RL, Reinehr T, Kollman C, Holl RW Adolescent type 2 diabetes: Comparing the Pediatric Diabetes Consortium and Germany/Austria/Luxemburg Pediatric Diabetes Prospective registries, <i>Pediatric Diabetes</i> . 2018; 19:1156–116
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen. <i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Kriterien für unterschiedliche Behandlungsstrategien werden im Wesentlichen in den aktuellen Leitlinien beschrieben (1-3). Hierbei ist anzumerken, dass sowohl die Leitlinien der ISPAD als auch die deutsche Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter aktuell überarbeitet werden und die noch gültigen Leitlinien noch keine Aussagen zu Liraglutide enthalten.
In der noch geltenden AWMF Leitlinie wird bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen eine Nüchternblutglukose von < 126 mg/dl und ein HbA1c-Wert < 7 % angestrebt. Ist der HbA1c initial über 9% so wird mit einer Insulintherapie begonnen. Darunter sollte eine Therapie mit Metformin begonnen werden, um das HbA1c Ziel zu erreichen. Ist die Monotherapie nicht erfolgreich, so wird zusätzlich eine Insulintherapie empfohlen. Hier fehlt zum Zeitpunkt der Publikation jedoch die Zulassung von Liraglutide. Bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin (zu starke v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen) wird eine Insulintherapie empfohlen (2). Ähnlich sind die Leitlinien der ISPAD formuliert. Hier wird jedoch bei initialer Ketoazidose eine Insulintherapie empfohlen (die so sicher auch hier begonnen werden würde). Eine Transition zu Metformin nach initialer Insulintherapie ist oft nach 2-6 Wochen möglich und wird in der ISPAD-Leitlinie ebenfalls empfohlen (1).
Am aktuellsten sind die Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (3). Bei normaler Nierenfunktion wird hier initial bei einem HbA1c über 8.5% der Beginn einer Metformintherapie empfohlen. Bei HbA1c >8.5% oder Ketoazidose auch hier initial die Gabe von Insulin (Basalinsulin bevorzugt). Nach Besserung der Ketoazidose Beginn mit parallel Metformin. Insulin kann innerhalb von 2-6 Wochen unter Einhaltung der Therapieziele ausgeschlichen

Kontaktdaten <i>AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)</i> <i>DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität.
werden. Sollten die Therapieziele (HbA1c unter 7%) mit Metformin (mit oder ohne Basalinsulin) nicht erreicht werden, so sollte Liraglutide begonnen werden (Kontraindikation MEN, Schilddrüsen-karzinomanamnese). Sollte eine Basalinsulintherapie nicht erfolgreich sein, so sollte ein Wechsel auf eine intensiviertere Insulintherapie erfolgen. Aus unserer Expertensicht sollte Liraglutide bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Metformin in jedem Fall vor Insulin verwendet werden. Hier überwiegt vor allem der positive Einfluss von Liraglutide auf die Gewichtsentwicklung gegenüber einer häufigen Gewichtszunahme unter Insulin bei erhaltener Insulinsekretion der Jugendlichen aufgrund kurzer Diabetesdauer <ol style="list-style-type: none">1.) Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. <i>Pediatric Diabetes</i> 2018; 19 (Suppl. 27): 28–462.) S 3 Leitlinie der DDG und AGPD 2018. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer 057–0163.) The American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes – 2021. <i>Diabetes Care</i> 2021; 44 (Suppl1): 180-199 Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen <i>(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)</i>