



# 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):

Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus  
Typ 2,  $\geq 10$  Jahre)

Vom 20. Juni 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>23</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>23</b>
<b>5.</b>	<b>Beschluss</b> .....	<b>26</b>
1.	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	29
3.	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
4.	Therapiekosten.....	29
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 .....	32
<b>6.</b>	<b>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</b> .....	<b>35</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>36</b>
<b>1.</b>	<b>Bewertungsgrundlagen</b> .....	<b>36</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungsentscheidung</b> .....	<b>36</b>
<b>2.1</b>	<b>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>36</b>
<b>2.2</b>	<b>Nutzenbewertung</b> .....	<b>36</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren</b> .....	<b>37</b>

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH .....	44
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endo- krinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) .....	66
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	78
D.	Anlagen .....	85
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	85
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96

## **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 Empagliflozin (Jardiance) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Dezember 2023 hat Empagliflozin 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 19. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Empagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet „Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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. 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation**

Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):**

Jardiance wird angewendet bei Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren bis 17 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes

### **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:**

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid oder Dulaglutid
- Metformin + Dapagliflozin
- Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid

#### 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 Empagliflozin der Wirkstoff Metformin, die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Dulaglutid und Exenatid, der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 vor (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
  - Insulin degludec vom 20. August 2015,
  - Dapagliflozin vom 16. Juni 2022,
  - Dulaglutid vom 21. September 2023.
- 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.

Es liegt eine aktuelle S3-Leitlinie<sup>2</sup> zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter vor. Den Empfehlungen zufolge stellt Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 dar. Bei einem HbA1c-Wert  $\geq 8,5\%$  ohne Azidose wird als initiale Therapie die Kombination von Metformin mit Basalinsulin empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einer Azidose oder diabetischer Ketoazidose sollten initial mit einer Insulintherapie behandelt werden. Nach Normalisierung der Azidose soll jedoch auch bei diesen Kindern und Jugendlichen mit einer Metformin-Therapie begonnen werden (unter Beibehaltung einer Basalinsulintherapie).

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.

Gemäß aktuellen Empfehlungen stellt 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. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei insbesondere unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und auftretender Komplikationen (z.B. Ketose oder diabetischen Ketoazidose).

Mit den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Dulaglutid und Exenatid sowie dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin stehen weitere Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung.

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte, sofern bei den Kindern und Jugendlichen die patientenindividuellen Therapieziele mit Metformin allein nicht erreicht werden, eine zusätzliche Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder einem SGLT-2-Inhibitor erfolgen. Bei bereits bestehender Insulintherapie (in Kombination mit Metformin) sollte diese – sofern möglich – unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien (HbA1c-Wert, Vortherapien und Komplikationen) entweder durch einen GLP-1-Rezeptoragonisten oder einen SGLT-2-Inhibitor ersetzt werden. Im deutschen Versorgungskontext weisen unter den GLP-1-Rezeptoragonisten die Wirkstoffe Liraglutid und Dulaglutid den größten Stellenwert auf.

---

<sup>2</sup> [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Version 4 \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/033-001)

Sofern unter einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. einem SGLT-2-Inhibitor keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers erreicht wird, sowie beim Auftreten von metabolischen Krisen (z.B. eine Ketoazidose) wird eine Eskalation der Insulintherapie empfohlen. Dies kann entweder in Form einer konventionellen Therapie (CT) oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT) erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen kann die Insulintherapie in Form einer Pumpentherapie erfolgen. Neue Empfehlungen erachten zudem auch bei einer Eskalation der Insulintherapie die Fortführung der vorangegangenen Kombinationstherapie mit Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. einem SGLT-2-Inhibitor für angezeigt.

Insgesamt besteht 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.

Unter Einbeziehung der vorliegenden Evidenz 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 werden 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 als zweckmäßig erachtet: Eine Kombinationstherapie von Metformin mit Humaninsulin, mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid bzw. Dulaglutid) oder einem SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT) oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid.

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.

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurden für Kinder und Jugendlichen von 10 bis einschließlich 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der patientenindividuellen Therapie folgende Eskalationstherapien als zweckmäßig erachtet: Metformin entweder in Kombination mit Liraglutid oder Humaninsulin, oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT).

Auf Basis der neu veröffentlichten S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter wird bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 neben den GLP-1-Rezeptoragonisten auch den SGLT-2-Inhibitoren ein relevanter Stellenwert eingeräumt. Für die vorliegende Bewertung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie hier ausschließlich der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin in Frage.

Im März 2023 wurde zudem der GLP-1-Rezeptoragonist Dulaglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Insgesamt weisen unter den GLP 1 Rezeptoragonisten die Wirkstoffe Liraglutid und Dulaglutid den größten Stellenwert im deutschen Versorgungskontext auf. Neben Liraglutid wird Dulaglutid daher als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt.

Darüber hinaus geht aus den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie hervor, dass auch im Rahmen einer Eskalation der Insulintherapie die Kombinationstherapie aus Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid, Dulaglutid) bzw. einem SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) fortgeführt werden sollte.

Aufgrund der aktualisierten Leitlinienempfehlungen erachtet der G-BA es daher als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen und im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie folgende Eskalationstherapien zu ergänzen: Eine Kombinationstherapie von Metformin mit Dulaglutid sowie eine Kombinationstherapie von Metformin mit Dapagliflozin. Zudem wird bei einer Eskalation der Insulintherapie die Fortführung der Behandlung mit Metformin in Kombination mit Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid als zweckmäßig erachtet.

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 Empagliflozin 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:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Rahmen der Nutzenbewertung die Ergebnisse der doppelblinden, multizentrischen Studie DINAMO vor, in der Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin, verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykierten Hämoglobin (HbA1c)-Wert  $\geq 6,5\%$  und  $\leq 10,5\%$ , die zum Zeitpunkt des Screenings seit  $\geq 8$  Wochen mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert waren. Die antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien  $\geq 8$  Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformin-Dosis bei  $\geq 1000$  mg liegen musste.

Insgesamt wurden 158 Patientinnen und Patienten in die Studie DINAMO eingeschlossen. Nach dem Screening wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 2-wöchigen Run-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt. Anschließend wurden 52 Patientinnen und Patienten in den Empagliflozin-Arm, 53 Patientinnen und Patienten in den Linagliptin-Arm und 53 Patientinnen und Patienten in den Placeboarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Da Linagliptin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des Linagliptin-Arms nicht dargestellt.

In der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten neben der Studienmedikation ihre Hintergrundtherapie aus Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Jedoch sollten die Dosierungen dabei, soweit medizinisch angemessen, möglichst unverändert bleiben. Der Einsatz weiterer Antidiabetika außer Metformin und Insulin war in der Studie nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 26. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Insgesamt ist die Studie DINAMO zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die in der Studie durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Metformin allein ist jedoch nicht Teil der als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten patientenindividuellen 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 Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). In der Studie DINAMO sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie während der Studie jedoch möglichst unverändert bleiben. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, ob zu Studienbeginn eine Anpassung der antidiabetischen Medikation stattgefunden hat. Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der HbA1c-Werte gegenüber Studienbeginn im Placeboarm wider.

Der Vergleich von Empagliflozin erfolgte somit nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn durchgeführt wurde. In der Studie wurde lediglich die bestehende antidiabetische Therapie weitestgehend ohne Anpassung fortgeführt, obwohl davon auszugehen ist, dass patientenindividuell noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestanden.

Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Informationen zur Übertragung des Zusatznutzens von den erwachsenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da unter anderem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen besteht.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unkontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 vor. Ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Jardiance wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin in Kombination mit Humaninsulin, einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid bzw. Dulaglutid) oder einem SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) sowie eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie bzw. intensivierte Insulintherapie) in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die doppelblinde, direkt vergleichende Studie DINAMO zum Vergleich von Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin vor. Da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation durchgeführt wurde, ist die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt. Dementsprechend ist die Studie DINAMO nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

In der Gesamtschau ist 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, der Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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. Im Vergleich zum Beschluss zum Wirkstoff Dulaglutid<sup>3</sup> aus dem Jahr 2023 wurden jedoch aktuellere Quellen zur Prävalenz der Erkrankung sowie das Kriterium der nicht ausreichenden Blutzuckerkontrolle berücksichtigt. Daher stellen die vorliegenden Patientenzahlen trotz der bestehenden Unsicherheit insgesamt eine bessere Schätzung dar als die im Beschluss zu Dulaglutid angegebenen Patientenzahlen.

## **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 Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juni 2024).

### 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 Anfangsdosis von Empagliflozin für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beträgt 10 mg täglich und kann bei Bedarf auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.

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

---

<sup>3</sup> <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/939/>

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.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid bei allen Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patientinnen und 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 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.

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<sup>4, 5</sup> zugrunde 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 67,2 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 bzw. 2021“ angenommen<sup>6</sup>.

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.

---

<sup>4</sup> 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>

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://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				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>7</sup>				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Liraglutid	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>8</sup>	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Intensivierte Insulintherapie (ICT) <sup>9</sup>				
Humaninsulin (NPH Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 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

<sup>7</sup> Für die Kombination von Empagliflozin mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Liraglutid, Dulaglutid und Humaninsulin dargestellt.

<sup>8</sup> Exemplarisch für die Kombination von Empagliflozin mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin und mit Mischinsulin zusammen mit Metformin dargestellt.

<sup>9</sup> Exemplarisch für die Kombination von Empagliflozin mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer intensivierten konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit und ohne Metformin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, 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

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					
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg – 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>7</sup>					
Metformin	500 mg – 1 000 mg	500 mg – 2 000 mg	1 x 500 mg – 2 x 1 000 mg	365,0	365,0 x 500 mg – 730,0 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Liraglutid	1,2 mg – 1,8 mg	1,2 mg – 1,8 mg	1 x 1,2 mg – 1 x 1,8 mg	365,0	365,0 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Dulaglutid	0,75 mg - 1,5 mg	0,75 mg - 1,5 mg	1 x 0,75 mg – 1 x 1,5 mg	52,1	52,1 x 0,75 mg – 52,1 x 1,5 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>8</sup>	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.
Humaninsulin (Bulusinsulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:					
Metformin	500 mg – 1 000 mg	500 mg – 2000 mg	1 x 500 mg – 2 x 1 000 mg	365,0	365,0 x 500 mg – 730,0 x 1 000 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Liraglutid <sup>10</sup>	1,2 mg – 1,8 mg	1,2 mg – 1,8 mg	1 x 1,2 mg – 1 x 1,8 mg	365,0	365,0 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Dulaglutid	0,75 mg - 1,5 mg	0,75 mg - 1,5 mg	1 x 0,75 mg – 1 x 1,5 mg	52,1	52,1 x 0,75 mg – 52,1 x 1,5 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>8</sup>	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg K G	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.

<sup>10</sup> Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

### 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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

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 (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	244,39 €	2,00 €	12,90 €	229,49 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,67 €	2,00 €	10,04 €	180,63 €
+ Metformin 500 mg <sup>11</sup>	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
+ Metformin 1 000 mg <sup>9</sup>	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
+ Liraglutid	100 – 150 ED	660,82 €	2,00 €	35,96 €	622,86 €
+ Dulaglutid	12 ILO	287,75 €	2,00 €	15,30 €	270,45 €
+ Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>9</sup>	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
+ Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>11</sup>	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
+ Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:					
Metformin 500 mg <sup>9</sup>	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
Metformin 1 000 mg <sup>9</sup>	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
Liraglutid	100 – 150 ED	660,82 €	2,00 €	35,96 €	622,86 €
Dapagliflozin	98 FTA	239,30 €	2,00 €	0,00 €	237,30 €
Dulaglutid	12 ILO	287,75 €	2,00 €	15,30 €	270,45 €

<sup>11</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>11</sup>	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>11</sup>	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €

Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung i.e. Fertigen

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024

#### 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.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>12</sup>	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825
Liraglutid	Einmalnadeln	13,00 €	1 x täglich	365,0

<sup>12</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 01. Juni 2024.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>12</sup>	Anzahl	Verbrauch/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825
Liraglutid	Einmalnadeln	13,00 €	1 x täglich	365,0

## 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.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines

erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen

ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. 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 Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils 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 andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.

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 keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Empagliflozin (Jardiance); Jardiance® Filmtabletten; Stand: Dezember 2023

Fachinformation zu Dulaglutid (Trulicity); Trulicity®; Stand: März 2023

#### Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

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 Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **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 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 19. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 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 Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 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 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2024 4. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. 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

Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2,  $\geq 10$  bis  $\leq 17$  Jahre)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 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 11. Juni 2024 (BAnz AT 08.07.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Empagliflozin gemäß dem Beschluss vom 1. Februar 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Empagliflozin**

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT 18.07.2024 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Dezember 2023):**

Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):**

Jardiance wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

### **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:**

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid oder Dulaglutid
- Metformin + Dapagliflozin
- Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

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

**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	∅	Es liegen keine 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. 300 - 385 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 Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-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:	
Empagliflozin	659,30 € - 837,64 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>1</sup> :	
Metformin	28,61 € - 66,88 €
Liraglutid	1 515,63 € - 2 273,44 €
Dulaglutid	1 174,20 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	261,82 € - 1 336,94 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>2</sup>	261,82 € - 1 336,94 €

<sup>1</sup>Für die Kombination von Empagliflozin mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Liraglutid, Dulaglutid und Humaninsulin dargestellt.

<sup>2</sup>Exemplarisch für die Kombination von Empagliflozin mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin und mit Mischinsulin zusammen mit Metformin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> <sup>3</sup>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,73 € - 802,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,73 € - 802,16 €
	Summe: 261,82 € - 1 336,94 € <sup>4</sup>
	SUMME:
Empagliflozin + Metformin	687,91 € - 904,52 €
Empagliflozin + Liraglutid	2 174,93 € - 3 111,08 €
Empagliflozin + Dulaglutid	1 833,50 € - 2 011,84 €
Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	921,12 € - 2 174,58 €
Empagliflozin + Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>8</sup>	921,12 € - 2 174,58 €
Empagliflozin + Metformin + Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) <sup>8</sup>	949,73 € - 2 241,46 €
Empagliflozin + Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <sup>9</sup>	921,12 € - 2 174,58 €
Empagliflozin + Metformin + Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <sup>9</sup>	949,73 € - 2 241,46 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:	
Metformin	28,61 € - 66,88 €
Dapagliflozin	883,82 €
Liraglutid	1 515,63 € - 2 273,44 €
Dulaglutid	1 174,20 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	261,82 € - 1 336,94 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	261,82 € - 1 336,94 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,73 € - 802,16 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,73 € - 802,16 €
	Summe: 261,82 € - 1 336,94 € <sup>4</sup>
	SUMME:

<sup>3</sup> Exemplarisch für die Kombination von Empagliflozin mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer intensivierten konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit und ohne Metformin dargestellt.

<sup>4</sup> 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Metformin + Dapagliflozin	912,43 € - 950,70 €
Metformin + Liraglutid	1 544,24 € - 2 340,32 €
Metformin + Dulaglutid	1 202,81 € - 1 241,08 €
Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	290,43 € - 1 403,82 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Metformin + Dapagliflozin	1 174,25 € - 2 287,64 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Metformin + Liraglutid	1 806,06 € - 3 677,26 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Metformin + Dulaglutid	1 464,63 € - 2 578,02 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Metformin + Dapagliflozin	1 174,25 € - 2 287,64 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Metformin + Liraglutid	1 806,06 € - 3 677,26 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Metformin + Dulaglutid	1 464,63 € - 2 578,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	131,04 € - 393,11 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	47,45 € - 94,90 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	131,04 € - 393,11 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	47,45 € - 94,90 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzuckerteststreifen	524,14 € - 786,21 €
	Lanzetten	30,66 € - 45,99 €
	Einmalnadeln	189,80 € - 237,25 €
Liraglutid	Einmalnadeln	47,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	131,04 € - 393,11 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	47,45 € - 94,90 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	131,04 € - 393,11 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	47,45 € - 94,90 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzuckerteststreifen	524,14 € - 786,21 €
	Lanzetten	30,66 € - 45,99 €
	Einmalnadeln	189,80 € - 237,25 €
Liraglutid	Einmalnadeln	47,45 €

**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 Empagliflozin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Dulaglutid (Trulicity)

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 Xlla der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Empagliflozin

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

20. Juni 2024

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)

Dulaglutid (Trulicity)

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

Seit 20. Juni 2024“

**III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 18.07.2024 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Empagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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 Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2,  $\geq 10$  Jahre) - Gemeinsam



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2, $\geq 10$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Empagliflozin
- **Handelsname:** Jardiance
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes Mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1006)

#### Modul 1

(PDF 409,91 kB)

#### Modul 2

(PDF 414,84 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,05 MB)

#### Modul 4

(PDF 3,54 MB)

#### Modul 4 Anhang G

(PDF 310,23 kB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,18 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1043/>

02.04.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2,  $\geq 10$  Jahre) - Gemeinsames Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Empagliflozin (Jardiance)

Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes

#### Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige 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 Empagliflozin:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid
- einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Stand der Information: Dezember 2023

*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 02.04.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 563,89 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 163,22 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
  - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 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 37,34 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 **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Empagliflozin - 2024-01-01-D-1006*). 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 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.03.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 09:58 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.04.2024
Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED); Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	23.04.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2024

### 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
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Henschel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Engelking	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Lucas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Schepers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)						
Hr. Dr. Biester	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Fr. Dr. Sengbusch	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 07. Dezember 2023 wurde die Zulassung von Empagliflozin (Jardiance®) auf die Behandlung von pädiatrischen Patienten (≥ 10 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) erweitert [1].</p> <p>Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Empagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 bis 17 Jahren mit T2DM wurden im Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie Diabetes study of liNagliptin and eMpagliflozin in children and adOlescents (DINAMO) vorgelegt. Ergänzend wurden die Ergebnisse der Empagliflozin-Studien mit erwachsenen Patienten für die Ableitung des Zusatznutzens auf die pädiatrische Population extrapoliert.</p> <p>Für die betrachtete vulnerable Patientenpopulation stellt Empagliflozin eine effektive und sichere Therapieoption dar, die den Blutzuckerspiegel ohne substanzspezifisches Hypoglykämierisiko effektiv senken kann. Es wird erwartet, dass Empagliflozin wie bei Erwachsenen das Risiko für das Auftreten von diabetischen mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen reduzieren kann. Die tägliche orale Einmalgabe kann zudem die Therapieadhärenz bei Kindern und Jugendlichen (insbesondere im Vergleich zu Injektionen) erhöhen. In der Gesamtschau der Ergebnisse der DINAMO-Studie und ergänzend durch die Ergebnisse des Evidenztransfers hat die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (im Folgenden Boehringer Ingelheim) im Dossier einen <b>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</b> abgeleitet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Boehringer Ingelheim nimmt Stellung zu der am 02. April 2024 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlichten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin (Jardiance®) [2].</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass ein Zusatznutzen von Empagliflozin im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet nicht belegt sei und weicht damit von der von Boehringer Ingelheim getroffenen Einschätzung zum Zusatznutzen ab [2].</p> <p><b>Tabelle 1: Inhaltsübersicht</b></p> <table border="1" data-bbox="165 703 1153 1145"> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Akzeptanz der im Dossier dargestellten Evidenz</td> </tr> <tr> <td>2.1</td> <td>Die DINAMO-Studie ist geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten, da die Studie in relevanten Teilen die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zVT abdeckt</td> </tr> <tr> <td>2.2</td> <td>Der Evidenztransfer von Ergebnissen der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind nicht überschätzt, sondern entsprechen der Versorgungsrealität</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>Die Kombination von Empagliflozin und Dulaglutid entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</td> </tr> </tbody> </table>	1.	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2.	Akzeptanz der im Dossier dargestellten Evidenz	2.1	Die DINAMO-Studie ist geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten, da die Studie in relevanten Teilen die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zVT abdeckt	2.2	Der Evidenztransfer von Ergebnissen der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden	3.	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind nicht überschätzt, sondern entsprechen der Versorgungsrealität	4.	Die Kombination von Empagliflozin und Dulaglutid entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse	
1.	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme												
2.	Akzeptanz der im Dossier dargestellten Evidenz												
2.1	Die DINAMO-Studie ist geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten, da die Studie in relevanten Teilen die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zVT abdeckt												
2.2	Der Evidenztransfer von Ergebnissen der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden												
3.	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind nicht überschätzt, sondern entsprechen der Versorgungsrealität												
4.	Die Kombination von Empagliflozin und Dulaglutid entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse												

**Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis**

<b>Bedeutung</b>	<b>Abkürzung</b>
DINAMO	Diabetes study of liNagliptin and eMpagliflozin in children and adOlescents
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
HbA <sub>1c</sub>	Glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (natriumabhängiger Glukose-Cotransporter 2)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TODAY	Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme

Die von Boehringer Ingelheim vorgelegte DINAMO-Studie ist eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo (Hintergrundtherapie: Metformin und/oder Insulin) bei Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Die Annahme des IQWiGs, dass die DINAMO-Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) des G-BAs in der Studie nicht umgesetzt sei, ist aus Sicht von Boehringer Ingelheim für einen relevanten Anteil an Patienten nicht zutreffend. Darüber hinaus ist das IQWiG der Annahme, dass der von Boehringer Ingelheim vorgeschlagene Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht bewertbar sei, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen bestehe. Aus Sicht von Boehringer Ingelheim stellen die Daten des Evidenztransfer in der hier vorliegenden besonderen Therapiesituation wichtige ergänzende Evidenz dar [2].

### 1.1 Die DINAMO-Studie ist geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten, da die Studie in relevanten Teilen die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zVT abdeckt

Die zulassungsrelevante DINAMO-Studie stellt eine bedeutende klinische Studie im vorliegend betrachteten Anwendungsbereich dar und liefert wertvolle Evidenz für eine Patientengruppe, die in klinischen Studien häufig unterrepräsentiert ist. Insgesamt erhielten 35,8 % im Placebo-Arm und 42,3 % im Empagliflozin-Arm eine Hintergrundtherapie mit Metformin und Insulin und haben somit eines der in der zVT genannten Therapieregime erhalten. Bei den anderen Patienten in der DINAMO-Studie war die Umsetzung der zVT aufgrund der im folgenden genannten Gründe nur eingeschränkt möglich:

- Eine Insulintherapie, obwohl in aktuellen Leitlinien empfohlen, wird bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM von medizinischen Fachleuten kritisch gesehen [3, 4].

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Rahmen der Nutzenbewertung die Ergebnisse der doppelblinden, multizentrischen Studie DINAMO vor, in der Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin, verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykierten Hämoglobin (HbA1c)-Wert  $\geq 6,5\%$  und  $\leq 10,5\%$ , die zum Zeitpunkt des Screenings seit  $\geq 8$  Wochen mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert waren. Die antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien  $\geq 8$  Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformin-Dosis bei  $\geq 1000$  mg liegen musste.

Insgesamt wurden 158 Patientinnen und Patienten in die Studie DINAMO eingeschlossen. Nach dem Screening wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 2-wöchigen Run-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt. Anschließend wurden 52 Patientinnen und Patienten in den Empagliflozin-Arm, 53 Patientinnen und Patienten in den Linagliptin-Arm und 53 Patientinnen und Patienten in den Placeboarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Da Linagliptin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des Linagliptin-Arms nicht dargestellt.

In der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten neben der Studienmedikation ihre Hintergrundtherapie aus Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Jedoch sollten die Dosierungen dabei,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) betont, dass eine dauerhafte Insulintherapie nur dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn alle anderen Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind [5].</li> <li>• Die S3-Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen betont zudem, dass die Dauer der Insulintherapie so kurz wie möglich gehalten werden sollte [6].</li> <li>• Viele Kinder und Jugendliche erreichen unter einer Insulintherapie ihre Therapieziele nicht [7].</li> <li>• Notwendige tägliche Injektionen können die Therapieadhärenz stark beeinträchtigen.</li> </ul> <p>In der DINAMO-Studie ist aus Sicht von Boehringer Ingelheim ein relevanter Teil der patientenindividuellen Therapie gemäß der zVT abgedeckt, sodass die Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p> <p><b>1.2 Der Evidenztransfer von Ergebnissen der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden</b></p> <p>In der Langzeitstudie Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) konnte gezeigt werden, dass diabetesbedingte Folgekomplikationen bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des frühen Beginns der T2DM Erkrankung sowie des langen Krankheitsverlaufs bereits sehr früh auftreten und rasch akkumulieren [7, 8].</p> <p>Aufgrund der begrenzten Evidenz in der pädiatrischen Population wurden im Dossier Ergebnisse der Empagliflozin-Studien mit erwachsenen Patienten auf die Population der Kinder und Jugendlichen übertragen. Dies war möglich, da die Kriterien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Übertragbarkeit der Evidenz</p>	<p>soweit medizinisch angemessen, möglichst unverändert bleiben. Der Einsatz weiterer Antidiabetika außer Metformin und Insulin war in der Studie nicht erlaubt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 26. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Insgesamt ist die Studie DINAMO zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die in der Studie durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Metformin allein ist jedoch nicht Teil der als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten patientenindividuellen Therapie.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(vergleichbarer Wirkmechanismus, vergleichbares Erkrankungsbild und vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung) im vorliegenden Fall erfüllt sind.</p> <p>Für erwachsene T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung konnten in der EMPA-REG Outcome Studie Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte gezeigt werden [9, 10]. In der Studie 1245.28 bei erwachsenen Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (eine den pädiatrischen Patienten ähnlichere Population) konnte ebenfalls ein positiver kardiovaskulärer Effekt gezeigt werden [11].</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse ist davon auszugehen, dass die bei Erwachsenen unter Behandlung mit Empagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind. Die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA ist aus Sicht von Boehringer Ingelheim in der vorliegenden besonderen Therapiesituation möglich.</p>	<p>Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). In der Studie DINAMO sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie während der Studie jedoch möglichst unverändert bleiben. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, ob zu Studienbeginn eine Anpassung der antidiabetischen Medikation stattgefunden hat. Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der HbA1c-Werte gegenüber Studienbeginn im Placeboarm wider.</p> <p>Der Vergleich von Empagliflozin erfolgte somit nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn durchgeführt wurde. In der Studie wurde lediglich die bestehende antidiabetische Therapie weitestgehend ohne Anpassung fortgeführt, obwohl davon auszugehen ist, dass patientenindividuell noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestanden.</p> <p>Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Informationen zur Übertragung des Zusatznutzens von den erwachsenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da unter anderem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen besteht</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)
S. I.7, Zeile 9  S. I.8, Zeile 14 ff	<p><b>2. Akzeptanz der im Dossier dargestellten Evidenz</b></p> <p><b>2.1 Die DINAMO-Studie ist geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten, da die Studie in relevanten Teilen die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zVT abdeckt</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass die DINAMO-Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sei und die durchgeführte Behandlung in dem Vergleichsarm für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zVT entspräche [2].</p> <p>Im Dossier zur frühen Nutzenbewertung legte Boehringer Ingelheim zur Ableitung des Zusatznutzen die Zulassungsstudie DINAMO vor. Die DINAMO-Studie ist eine für das Anwendungsgebiet große, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis einschließlich 17 Jahren untersucht. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden vergleichende Analysen (Empagliflozin vs. Placebo) bis zum Ende der 26-wöchigen Behandlungsphase durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bis Woche 52</p>	<p>Insgesamt ist die Studie DINAMO zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die in der Studie durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Metformin allein ist jedoch nicht Teil der als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten patientenindividuellen Therapie.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). In der Studie DINAMO sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie während der Studie jedoch</p>

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)
	<p>für Patienten unter Behandlung mit Empagliflozin. Aus Sicht von Boehringer Ingelheim leistet die Studie einen wesentlichen Beitrag zur evidenzbasierten Datenlage zum Einsatz von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM.</p> <p>In der DINAMO-Studie erhielten 35,8 % im Placebo-Arm und 42,3 % der Patienten im Empagliflozin-Arm eine Hintergrundtherapie mit Metformin und Insulin und haben somit eines der in der zVT genannten Therapieregime erhalten. Nachfolgend werden Gründe genannt, warum die Umsetzung der zVT bei den anderen Patienten in der Studie jedoch limitiert war:</p> <p>Eine Insulintherapie wird in den aktuellen Leitlinien zwar empfohlen, jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM, ähnlich der Therapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten, von Ärzten kritisch gesehen [3, 4]. Gemäß der NVL sollte bei Erwachsenen eine dauerhafte Insulintherapie nur dann in Betracht gezogen werden, wenn andere im Nutzen besser belegte Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind [5]. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM hebt zudem hervor, dass die Behandlungszeit mit Insulin möglichst kurzgehalten und beim Erreichen der Zielwerte schrittweise reduziert werden sollte [6, 12]. Eine Dauertherapie mit Insulin ist somit laut Leitlinie bei Kindern und Jugendlichen nicht vorgesehen.</p> <p>Zudem kann es durch die Insulintherapie bei Patienten, die ohnehin in der Regel mit Übergewicht zu kämpfen haben, zu einer weiteren Gewichtszunahme kommen. Außerdem ist die Therapietreue gerade bei Kindern und</p>	<p>möglichst unverändert bleiben. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, ob zu Studienbeginn eine Anpassung der antidiabetischen Medikation stattgefunden hat. Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der HbA1c-Werte gegenüber Studienbeginn im Placeboarm wider.</p> <p>Der Vergleich von Empagliflozin erfolgte somit nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn durchgeführt wurde. In der Studie wurde lediglich die bestehende antidiabetische Therapie weitestgehend ohne Anpassung fortgeführt, obwohl davon auszugehen ist, dass patientenindividuell noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestanden.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendlichen häufig sehr schlecht, da die täglichen Insulininjektionen und die damit verbundene Überwachung der Insulintherapie gerade in der Pubertät als einschränkend und damit belastend empfunden werden können. Eine negative Therapieadhärenz kann unter Insulinbehandlung zu einer inadäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zu einem erhöhten Risiko für akute Hyperglykämien und diabetesassoziierte Komplikationen sowie für krankheitsspezifische Langzeitfolgen führen. Neben dem Risiko für akute Hyperglykämien besteht insbesondere zu Beginn der Insulinbehandlung das höchste Hypoglykämierisiko im Vergleich zu den anderen verfügbaren Behandlungsoptionen [5].</p> <p>Unter einer Insulintherapie erreichen viele Patienten ihre Therapieziele zudem nicht. Dies zeigte sich im Langzeit-Follow-Up der TODAY Studie, in der jugendliche Patienten mit Metformin ggf. in Kombination mit Insulin und anschließend gemäß ärztlicher Anordnung ihres betreuenden Arztes behandelt wurden. Nach ca. 15 Jahren erhielten ca. 50 % der Patienten eine Insulintherapie. Der Anteil der Patienten mit einem glykierten Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-Wert von <math>\geq 10</math> % stieg trotz Behandlung von 0 % bei Studienbeginn auf 34 % nach 15 Jahren. Ein HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 8 % und <math>\leq 10</math> % lag nach 15 Jahren bei nur 25 % der Patienten vor [7].</p> <p>Auch die Therapie mit Metformin und Liraglutid kann bei Kindern und Jugendlichen als herausfordernd wahrgenommen werden. Die häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie die bei Liraglutid not-</p>	

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)
	<p>wendigen täglichen Injektion können die Therapieadhärenz ebenfalls stark beeinträchtigen.</p> <p>Insgesamt tragen die Ergebnisse der DINAMO-Studie dazu bei, die Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit T2DM relevant zu erweitern und damit deren Lebensqualität zu verbessern sowie das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen zu vermindern. Boehringer Ingelheim betrachtet die Umsetzung der zVT in der Zulassungsstudie vor dem Hintergrund der diesbezüglich oben beschriebenen Limitationen für einen relevanten Teil der eingeschlossenen Patienten als gegeben. Daher wird die Studie DINAMO als geeignet angesehen, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	

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)
Seite 1.9, Zeile 3 ff	<p><b>2.2 Der Evidenztransfer von Ergebnissen der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population kann zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass der Evidenztransfer nicht bewertbar sei, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen der erwachsenen und pädiatrischen Population bestände [2].</p> <p>Einige der Kinder und Jugendlichen in der DINAMO-Studie zeigten bereits zu Studienbeginn erste Anzeichen von diabetesbedingten Komplikationen: ein Patient (0,6 %) litt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits an einer diabetischen Nephropathie und 25 Patienten (15,9 %) an einer Hypertonie [13]. Die pädiatrischen Daten alleine reichen jedoch nicht aus, um einen Nachweis der positiven kardiovaskulären und renalen Effekte von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen zu belegen. Aus diesem Grund wurden im Dossier zur frühen Nutzenbewertung ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO Ergebnisse der erwachsenen Patienten mit T2DM auf die vorliegend betrachtete pädiatrische Population extrapoliert.</p> <p>Gemäß der EU-Kinderarzneimittelverordnung Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der EMA können Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Arzneimitteln von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden, insbesondere wenn die pädiatrische Evidenz begrenzt ist [14, 15]. Für eine Akzeptanz des Evidenztransfers wird</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Informationen zur Übertragung des Zusatznutzens von den erwachsenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da unter anderem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen besteht.</p>

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)
	<p>dabei eine Vergleichbarkeit zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population (vergleichbarer Wirkmechanismus; vergleichbares Krankheitsbild; vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung) vorausgesetzt. Die genannten Kriterien sind im vorliegenden Fall erfüllt, weshalb die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA aus Sicht von Boehringer Ingelheim im Anwendungsgebiet grundsätzlich möglich ist.</p> <p>Aufgrund des frühen Beginns der T2DM Erkrankung sowie des langen Krankheitsverlaufs können diabetesbedingte Folgekomplikationen bereits früh im Leben auftreten und rasch akkumulieren. In der Langzeitstudie TODAY wiesen die Hälfte der pädiatrischen Patienten mindestens eine Komplikation bis zum Erwachsenenalter auf und waren bereits in ihren 40er Jahren mit schweren und chronischen Folgekomplikationen konfrontiert. Mikrovaskuläre Komplikationen traten bereits innerhalb der ersten fünf Jahre der Krankheitsprogression auf [7, 16]. Zu den mikrovaskulären Komplikationen von T2DM gehören typischerweise Nierenerkrankungen, Augenerkrankungen und Neuropathien [7]. Zu den häufig auftretenden makrovaskulären Komplikationen von T2DM gehören insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ereignisse wie koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und sogar Tod traten bei vielen Patienten bereits im Alter zwischen 40 und 49 Jahren auf [17]. Makrovaskuläre Komplikationen treten bei pädiatrischem T2DM sogar häufiger auf als bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1, trotz vergleichbarer glykämischer Kontrolle und eines teilweise früheren Krankheitsbeginns</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[18]. Evidenzbasierten Schätzungen zufolge verlieren junge Menschen mit T2DM etwa 15 Jahre ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung [16].</p> <p>In der EMPA-REG Outcome Studie konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin neben der antidiabetischen Wirkung einen positiven Einfluss auf mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen bei T2DM Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hat: Die kardiovaskuläre Mortalität konnte unter Behandlung mit Empagliflozin um 38 % und das Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie um 39 % reduziert werden [9, 10].</p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an, dass die Patienten in der EMPA-REG Outcome Studie im Vergleich zu den Kindern und Jugendlichen ein hohes kardiovaskuläres Risiko hätten und deshalb die Populationen keine hinreichende Ähnlichkeit hätten. Die Ergebnisse der Empagliflozin-Studie 1245.28 in einer Population erwachsener Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (und damit eine den pädiatrischen Patienten ähnelnde Population) weisen jedoch darauf hin, dass eine Behandlung mit Empagliflozin auch zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine manifesten kardiovaskulären Komorbiditäten vorliegen, einen positiven Effekt auf mögliche Folgekomplikationen haben kann. In der Studie 1245.28 konnte unter Behandlung mit Empagliflozin und Metformin ein Vorteil beim Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ gezeigt werden [11].</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Denn auch wenn die Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der DINAMO-Studie (medianes Alter: 14 Jahre) [19] überwiegend noch keine mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen aufwiesen, haben Kinder und Jugendliche aufgrund der langen Krankheitsexposition und des aggressiven Krankheitsverlaufs ein mindestens ebenso hohes, wenn nicht sogar ein höheres Risiko für Folgeerkrankungen als Erwachsene [7]. Ein möglichst früher Einsatz von Empagliflozin bei pädiatrischen Patienten könnte somit neben der effektiven antidiabetischen Wirksamkeit das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen reduzieren. Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sollte der Evidenztransfer somit ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.</p>	
Seite II.12  Zeile 5ff	<p><b>3. Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind nicht überschätzt, sondern entsprechen der Versorgungsrealität</b></p> <p>Das IQWiG stuft die Arzneimittelkosten für Insulin als überschätzt ein und gibt hierfür einen nicht berücksichtigten Herstellerabschlag als Grund an [2].</p> <p>In der Herleitung der Arzneimittelkosten im Dossier wurde der Festbetrag (FB) von Insulin zu Grunde gelegt. Mit der Einführung eines FBs geht in der Regel eine Preissenkung einher: Bei FB-Arzneimittel gilt §130a (3b) Sozialgesetzbuch (SGB) V, in dem bei einer Absenkung des Abgabepreises eine</p>	<p>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. Sofern</p>

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)
	<p>Verminderung des Abschlags von 10 % in Höhe des Betrags der Preissenkung geregelt ist. Bei der Bildung von Festbeträgen kommt es in der Regel zu Preisabsenkungen und in der Folge zu einem entsprechenden Wegfall von Herstellerabschlägen. Konsequenterweise finden sich in der LauerTaxe bei Humaninsulin-haltigen Produkten fast ausschließlich Präparate, bei denen kein Herstellerrabatt anfällt. Reimporteure weisen häufig eine Nicht-Verfügbarkeit auf, weswegen diese nicht den Regelfall der Versorgung darstellen.</p> <p>Es wird somit davon ausgegangen, dass der FB ohne Abzug von Hersteller-rabatten die Regel darstellt, und die angegebenen Kosten der Versorgungs-realität entsprechen.</p> <p>Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sind die Preisangaben im Dossier somit korrekt. Es wird vorgeschlagen, die Angaben aus dem Kostenteil des Mo-dul 3 zu übernehmen.</p> <p>Weiterhin stuft das IQWiG die Kosten für die Hilfsmittel als überschätzt ein, da nicht die Apothekenverkaufspreise zu Grunde gelegt worden seien.</p> <p>Es ist anzumerken, dass es anders als bei Arzneimitteln keine einheitlichen Regeln zur Bildung eines Apothekenverkaufspreises bei Hilfsmitteln gibt.</p> <p>Dies spiegelt sich in den uneinheitlichen Angaben der Hersteller zum Apo-thekenverkaufspreis wider. Somit ist es entscheidend, wie sich die tatsächliche Belastung der Krankenkassen darstellt.</p>	<p>Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.</p> <p>Bei der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 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 Fach-information 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.</p> <p>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.</p>

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)
	<p>Hier bieten die Verträge der Krankenkassen mit den Herstellern einen sehr guten Anhaltspunkt. Die Techniker Krankenkasse bietet als größte gesetzliche Einzelkasse einen adäquaten Wert für die Kosten im Versorgungskontext.</p> <p>Somit wird weiter davon ausgegangen, dass der Vertragspreis dem Versorgungskontext entspricht. Gleichmaßen wird sichergestellt, dass eine Verordnungsfähigkeit vorliegt.</p> <p>Es wird vorgeschlagen, die Vertragspreise der Techniker Krankenkasse als Grundlage der Belastung der Gesetzlichen Krankenversicherung zu übernehmen.</p>	
	<p><b>4. Die Kombination von Empagliflozin und Dulaglutid entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</b></p> <p>Im Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Anwendungsgebiet gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V eingesetzt werden können, benennt der G-BA für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM als Ergänzung zur Diät und Bewegung Dulaglutid (Trulicity®) als Kombinationspartner für Empagliflozin (Jardiance®) [20].</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>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p>

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)
	<p>Aus Sicht von Boehringer Ingelheim müssen für die Einstufung als kombinationsabschlagspflichtiges Arzneimittel im Rahmen einer vom G-BA als „unbestimmten“ Kombination klassifizierten Verordnung weitere objektive Merkmale hinzutreten, die eine solche Festlegung rechtfertigen. Hierbei ist insbesondere auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, die Zweckmäßigkeit und die Wirtschaftlichkeit einer solchen Kombination abzustellen. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse ergibt sich insbesondere aus den entsprechenden Leitlinien. Um als „unbestimmte“ Kombination in Betracht zu kommen, sollte eine konkrete Empfehlung der benannten Kombinationstherapie in den entsprechenden Leitlinien vorliegen. Die Benennung „unbestimmter“ Kombinationen sollte aus Sicht von Boehringer Ingelheim nur unter Beachtung der oben beschriebenen Parameter erfolgen.</p> <p>Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen, wenn indiziert, eine Therapie mit einem natriumabhängigen Glukose-Cotransporter 2 (SGLT2)-Inhibitor <u>oder</u> einem Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten. Die Kombination eines SGLT2-Inhibitors mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten wird in der Leitlinie nicht explizit empfohlen [6]. Es liegen keine klinischen Daten zur Kombination der beiden Wirkstoffe vor, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM belegen. Eine solche Kombination</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder</li> <li>- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.</li> </ul> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten</p>

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)
	<p>entspricht somit nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.</p> <p>Da die Kombination eines SGLT2-Inhibitors mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der S3-Leitlinie für Kinder und Jugendliche nicht explizit empfohlen wird und diesbezüglich keine Evidenz für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen vorliegt, sollte Dulaglutid (Trulicity®) nicht als Kombinationspartner für Empagliflozin (Jardiance®) benannt werden.</p>	<p>Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten</p>

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)
		<p>Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1748; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7349/2024-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Empagliflozin\\_D-1006.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7349/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-1006.pdf), aufgerufen am 17.04.2024.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Forschergruppe Diabetes e.V. München. Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dapagliflozin. (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen). Projektnummer IQWiG A21-167. IQWiG Bericht Nr. 1313 vom 10.03.2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.ddg.info/fileadmin/user\\_upload/20220313Gemeinsame\\_Stellungnahme\\_dapagliflozin\\_Kinder.pdf](https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20220313Gemeinsame_Stellungnahme_dapagliflozin_Kinder.pdf), aufgerufen am 17.04.2024.
4. Shah R, McKay SV, Levitt Katz LE, El Ghormli L, Anderson BJ, Casey TL et al. Adherence to multiple medications in the TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) cohort: effect of additional medications on adherence to primary diabetes medication. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(2):191–8. doi: 10.1515/jpem-2019-0315.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Typ-2- Diabetes. Langfassung. Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, aufgerufen am 17.04.2024.
6. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4; 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche\\_2023-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf), aufgerufen am 17.04.2024.
7. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(5):416–26. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
8. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369(9575):1823–31. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60821-6.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/nejmoa1504720.
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf), aufgerufen am 17.04.2024.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 Xlla –

- Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.  
Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2,  $\geq 10$  Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9781/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_D-918\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9781/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918_TrG.pdf), aufgerufen am 18.04.2024.
13. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Clinical Trial Report – DINAMOTM: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus (DINAMOTM, main trial). Date of report: 10 November 2022.
  14. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Text von Bedeutung für den EWR); 2006. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&qid=1688385482986>, aufgerufen am 18.04.2024.
  15. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics Final: 7 October 2018 EMA/189724/2018; 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf), aufgerufen am 18.04.2024.
  16. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29(4):453–63. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03542.x.
  17. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12):3863–9. doi: 10.2337/dc12-2455.
  18. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:28–46. doi: 10.1111/pedi.12719.
  19. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(3):169–81. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Empagliflozin; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7350/2024-01-01\\_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV\\_Empagliflozin\\_D-1006.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7350/2024-01-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Empagliflozin_D-1006.pdf), aufgerufen am 18.04.2024.

**5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**

**[A23-142] Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen 10-17 Jahre)**

Datum	<< 14. April.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Empagliflozin >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) >> << Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) >>
Autor*innen:	<i>PD Dr. Simone von Sengbusch, Vizepräsidentin DGPAED, PD Dr. Torben Biester; geschäftsführender Vorstand DGPAED, Prof. Dr. Baptist Gallwitz und Prof. Dirk Müller-Wieland, beide Sprecher Kommission gesundheits- &amp; wissenschaftspolitische Fragen der DDG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder und Jugendliche mit manifesten Typ-2-Diabetes stellen einen kleinen Anteil der in der pädiatrischen Diabetologie behandelten Patienten dar.</p> <p>Die Manifestation eines Typ-2-Diabetes im Kindesalter kann ganz unterschiedlich verlaufen: Die Manifestation kann im Rahmen einer regulären Jugenduntersuchung über einen positiven Urintest erfolgen, im Rahmen eines geplant durchgeführten, pathologischen oralen Glukosetoleranztestes bei erheblicher Adipositas oder mit den Zeichen einer Stoffwechsellentgleisung wie bei Typ-1-Diabetes bis hin zur Manifestation mit Ketoazidose. Bei Manifestation ist die Ätiologie häufig noch ungeklärt.</p> <p>Der Typ-2-Diabetes im Kindesalter ist ebenso wie der Typ-2-Diabetes des Erwachsenen ein phänotypisch heterogenes Erkrankungsbild mit der Gemeinsamkeit der Hyperglykämie, Insulinresistenz und Insulinmangel und deren Folgen, aber in ganz unterschiedlichem Ausmaß.</p> <p>Entsprechend unterschiedlich gestaltet sich auch die Starttherapie bei Diagnostikstellung. Sie richtet sich nach dem initialen HbA1c, der begleitenden Stoffwechselproblematik mit z.B. Hyperlipidämie, nicht-alkoholischer Fettleber, dem Insulinresistenzgrad und schon bestehenden Komplikationen wie Hypertonus und Albuminurie.</p> <p>Daher variiert die initiale Therapie von Diät und Lebensstilintervention über orale und subkutan zu injizierende Antidiabetika bis hin zur Intensivierten Insulintherapie und zusätzlich Therapie von Folge- und Begleiterkrankungen.</p> <p>Die medikamentöse Therapie wird den Leitlinien entsprechend nach HbA1c-Wert zur Manifestation und in Abhängigkeit des HbA1c-Verlaufs eskaliert. Dabei sollen patienten-orientierte und evidenzbasierte Therapien gewählt werden. Metformin ist die Therapie der ersten Wahl, Insulin war in den zuvor</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geltenden Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit Diabetes das zweite und einzig zugelassene Medikament der Wahl. Die neuen Leitlinien (2023) unterscheiden im Vorgehen und in der Wahl der Medikamente je nach Ausgangs-HbA1c über oder unter 8,5%. Zum Einsatz können nun Metformin, Liraglutid, Dulaglutid, Dapagliflozin und Insulin kommen.</p> <p>Insulin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufig muss initial eine Insulintherapie (nur Basal oder ICT) begonnen werden, um die Stoffwechsellage zu stabilisieren. Insulin als anaboles Hormon fördert dabei aber die Gewichtszunahme, so dass eine Reduktion des Insulins so rasch wie möglich angestrebt wird.</li> </ul> <p>Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin wird auch bei langsamen Einschleichen der Dosis oft von Kindern nicht gut vertragen (Übelkeit, Bauchschmerzen) und damit nicht toleriert, so dass das Medikament nicht adäquat gesteigert werden kann oder sogar wieder abgesetzt werden muss. Bei fieberhaften Infekten in ein Pausieren von Metformin notwendig, gleichzeitig steigt dabei aber der Insulinbedarf. So kann bei fieberhaften Infektionen sofort der Einsatz von Insulin notwendig werden.</li> </ul> <p>GLP-1-Analoga</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutid muss täglich injiziert werden und führt ebenfalls häufig zu Übelkeit, einem von Kindern und Jugendlichen nicht tolerierten Beschwerdebild.</li> <li>• Dulaglutid weist ein ähnliches Nebenwirkungsprofil auf, muss aber nur einmal wöchentlich injiziert werden.</li> <li>• Semaglutid mit höherer Effektstärke in Bezug auf Gewichtsreduktion ist bei der Indikation Typ-2-Diabetes erst ab 18 Jahren zugelassen.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für die bisher verordnungsfähigen GLP1-Analoga besteht derzeit ein Versorgungsmangel (fehlende Kostenerstattung, fehlende Zulassung unter 18 Jahren oder/und mangelnde Verfügbarkeit), so dass bei insuffizienter Stoffwechsellage unter Metformin die Substanzgruppe der SGLT-2-Hemmer wichtig ist, damit nicht auf das pathophysiologisch nicht indizierte Insulin zurückgegriffen werden müsste.<sup>1</sup></li> </ul> <p>SGLT-2-Hemmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozin ist der erste SGLT2-Inhibitor, der eine Zulassung im Kindesalter erhalten hat, und ist bereits in den aktuellen S3_Leitlinien der Deutschen Kinderdiabetologie benannt.<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Orale Therapie werden insgesamt von Patientinnen im Kindes- und Jugendalter besser toleriert als Injektionstherapien.</b></p>	
<p>Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes und im Regelfall Adipositas Grad II-III sind nicht nur von der Glukose- Stoffwechselstörung betroffen, sondern leiden zusätzlich unter einer Kombination aus orthopädischen Problemen, kardiologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Sie sind schwer krank und früh erkrankt und müssen mit einem multiprofessionellen Therapieansatz und modernen Therapieprinzipien so früh wie möglich behandelt werden.</p> <p>Die Typ-2-Diabeteserkrankung wird in der Lebenswelt der Kinder als selbstverschulde Erkrankung wahrgenommen und von den betroffenen Kindern als stigmatisierend erlebt.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Es besteht in der Pädiatrie das ernste Problem aus fehlender oder verzögerter Zulassung für neue orale oder subkutan zu injizierende Antidiabetika, daraus resultierender fehlender Erfahrung und somit fehlenden Langzeitdaten.</b></p> <p><b>Studien in dieser speziellen Population sind aufgrund der geringen Fallzahl kaum durchzuführen.</b></p> <p>Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes können an der effektiven Therapieform der SGLT-2-Hemmer in Tablettenform daher derzeit nur mit einem Präparat (Dapagliflozin) teilhaben.</p> <p>Die fehlende Zulassung neuer Antidiabetika (oral, sc) für Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes ist die Ursache dafür, dass die „zweckmäßige“ Vergleichstherapie der Einsatz von anabol wirkendem Insulin ist. In der aktuellen S3-Leitlinie kommt das Insulin bei HbA1c-Werten &lt;8,5% erst nach Lebensstiländerung, Metformin, GLP1 und/oder SGLT2 zur indizierten Anwendung<b>Fehler!</b></p> <p><b>Textmarke nicht definiert.</b></p> <p>Die Insulintherapie ist indiziert, wenn aufgrund einer akuten Situation oder eines langandauernden Typ-2 Diabetes keine ausreichende Insulinsekretion, gemessen am C-Peptid, mehr vorhanden ist. Dieses ist bei Jugendlichen mit neuem Typ-2 Diabetes selten der Fall.</p> <p>Anekdotisch finden sich auf nationalen wie internationalen Kongressen, Fortbildungen oder Qualitätszirkeln immer wieder Fallbeschreibungen der Anwendung von Medikamenten, die 18-jährigen Erwachsenen mit Typ-2 Diabetes selbstverständlich wären, bei wenige Monate jüngeren Menschen aber weder zugelassen noch erstattungsfähig sind.<sup>3</sup></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Von der körperlichen Konstitution können Jugendliche mit alimentärer Adipositas, arteriellem Hypertonus, nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und Typ-2-Diabetes konstitutionell wie Erwachsene angesehen werden, und die Medikamentendosierungen bewegen sich in gleicher Höhe. Ein Evidenztransfer aus der Erwachsenenendokrinologie sollte daher nicht abgelehnt werden.</p> <p><b>Als Vertreter der deutschen Kinderdiabetologie sind wir dem G-BA daher dankbar, diese Argumente im Beratungsprozess für die Verordnungsfähigkeit von Dapagliflozin im Kindes- und Jugendalter bei Typ-2-Diabetes abgewogen zu haben und damit im Sinne der Patient*innen entschieden haben.</b></p> <p><b>Wir bitten um selbige Berücksichtigung bei Empagliflozin, da die Ergebnisse der Studien bei Erwachsenen hinsichtlich Diabetes, MACE, Herzinsuffizienz<sup>4,5</sup> und chronische Nierenerkrankung<sup>6,7</sup> derart ähnlich sind, das von einem Klasseneffekt auszugehen ist.</b></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie DINAMO nicht umgesetzt</b></p> <p>Die DINAMO Studie untersuchte die Effekte von Empagliflozin, Linagliptin oder Placebo zusätzlich zur Metformin/Metformin-Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes im Rahmen einer multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie. Das Studiendesign enthielt für die Empagliflozingruppe eine zweite doppelt-blinde Randomisierung in der 14. Studienwoche mit Beibehaltung oder Erhöhung der Dosis. Eine weitere Randomisierung betraf die Placebogruppe in Woche 26 auf Linagliptin oder Empagliflozin in 2 Dosierungen. Das Studiendesign ist komplex, begegnet aber den Problemen, überhaupt ausreichend Kinder und Jugendliche für solche Studien (Effektivität, Dosis) rekrutieren zu können.</p> <p>Seite 8 der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die in der Studie DINAMO durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen entspricht für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgesetzten Vergleichstherapie des G-BA.“ ... „Da die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0% aufwiesen ist zudem davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation</i></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Insgesamt ist die Studie DINAMO zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die in der Studie durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Metformin allein ist jedoch nicht Teil der als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten patientenindividuellen Therapie.</p> <p>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 Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). In der Studie DINAMO sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie während der Studie jedoch möglichst</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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><i>tion zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z.B. durch Hinzunahme von Insulin“.</i></p> <p>Diese Einschätzung entspricht nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft und klinischen Versorgungsleitlinien; die deutschen S3-Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit Diabetes (hier Typ-2-Diabetes) empfehlen einen initialen Beginn mit Metformin und Insulin ab einem HbA1c 8,5 %. Das Insulin sollte aufgrund des anabolen Effektes so rasch wie möglich reduziert oder ausgeschlichen werden. Liegt der initiale HbA1c unter 8,5%, so folgt auf Metformin eine Eskalation mit GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Hemmern und erst dann folgt im dritten Schritt der Einsatz von Insulin.</p> <p>Die internationalen Leitlinien (ISPAD) empfehlen ebenfalls bei Manifestation und einem HbA1c über 8,5% Metformin und Basalinsulin, im Verlauf empfehlen sie bei HbA1c-Werten von 6,5-9% aber die Eskalation von Metformin, dann GLP-1-Analoga und andere Antidiabetika. Erst bei HbA1c-Werten über 9% wird Insulin empfohlen. <sup>8</sup>. Die Zitierung der Leitlinien (Zitat 9 und 10 in der Nutzenbewertung) ist inhaltlich nicht korrekt.</p> <p>Das Zitat 10 bezieht sich auf die Deutsche Nationale Versorgungsleitlinie, die keine Grenzwerte, sondern ein individuelles Therapieziel zur Eskalation festlegt. Auch dieses Zitat ist hier nicht sachgerecht.</p> <p>Wie aus der Tabelle 1 der DINAMO-Ergebnisse<sup>9</sup> hervorgeht, bestand in EMPA- und Placebogruppe jeweils bei 31% bzw. 30% der Teilnehmenden</p>	<p>unverändert bleiben. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, ob zu Studienbeginn eine Anpassung der antidiabetischen Medikation stattgefunden hat. Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der HbA1c-Werte gegenüber Studienbeginn im Placeboarm wider.</p> <p>Der Vergleich von Empagliflozin erfolgte somit nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn durchgeführt wurde. In der Studie wurde lediglich die bestehende antidiabetische Therapie weitestgehend ohne Anpassung fortgeführt, obwohl davon auszugehen ist, dass patientenindividuell noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestanden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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>ein HbA1c von &gt;8.5 %. O.g. Statement, dass für einen „Großteil“ eine Eskalation angezeigt gewesen wäre, ist nicht zutreffend.</p> <p>Das Studiendesign entspricht den internationalen Leitlinien der Kinderdiabetologie, die von der vorgeschlagenen Vergleichstherapie, die auf dem deutschen Zulassungsstatus beruht, abweicht.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand auch in Deutschland keine Zulassung für Liraglutid, zu diesem Zeitpunkt war Metformin das einzig verfügbare orale Antidiabetikum für den Typ-2-Diabetes in Deutschland für Kinder und Jugendliche.</p> <p>Alleine hieraus wird die Schwierigkeit der Studien-Durchführung (und Dauer / Screening und Einschluss von 4.2018 bis 5.2022) ersichtlich.</p> <p>Die Schlussfolgerungen basieren somit auf falschen Annahmen.</p> <p>Da der Einsatz von Insulin bei einem HbA1c unter 8,5% nach deutschen und internationalen Leitlinien erst NACH Einsatz von GLP1 oder SGLT2 indiziert ist, ist die Auswahl von Metformin+Insulin als Vergleichstherapie nicht sachgerecht.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Wir bitten die Ergebnisse der DINAMO-Studie unter dem Aspekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie neu zu bewerten. Eine zweckmäßige</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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)
	Vergleichstherapie ist bei HbA1c-Werten unter 8,5 % nicht Insulin. Es ist aus der Studie damit nicht abzuleiten, dass ein Großteil (die Mehrheit) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer nicht adäquat therapiert war.	
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Seite 9 Evidenztransfer des pU nicht verwertbar</b></p> <p>Die Ergebnisse der Studie EMPA-REG outcome sei nicht auf die Population der Jugendliche übertragbar: „Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen“.</p> <p>Dieses Statement darf so nicht unkommentiert bleiben, da der Unterschied im CV-Risiko alleine durch die Dauer der Exposition, also der Erkrankungsdauer besteht. Genau diese gilt es zu vermindern.</p> <p>Mit dieser Argumentation wird das Konzept der Prävention von Langzeitkomplikationen durch frühzeitige Glukosekontrolle negiert.</p> <p>Weiterhin ist nicht ersichtlich, warum die bessere Glukosekontrolle der Interventionsgruppen in der EMPA-REG outcome-Studie, ausgedrückt im HbA1c (Figure 3 in Referenz <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>) durch die kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst sein sollte.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Informationen zur Übertragung des Zusatznutzens von den erwachsenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da unter anderem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen besteht.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

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)
	<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Streichung der „EMPA_REG outcome“ aus der Nicht-vergleichbarkeit.	

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup><https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2023/12/15/semaglutid-und-liraglutid-bleiben-das-gesamte-naechste-jahr-knapp#:~:text=Vorerst%20sollen%20keine%20Patient%3Ainnen,im%20ersten%20Quartal%202024%20verbessern.>
- <sup>2</sup> S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter AWMF-Registernummer: 057-016 Version 4 © DDG 2023
- <sup>3</sup> van den Boom L, Stuecher T, Mader JK. Safe use of a once-a-week glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a 16-year-old girl with type 2 diabetes when approved therapy options fail. *Clin Case Rep.* 2021 Sep 18;9(9):e04811. doi: 10.1002/ccr3.4811. PMID: 34567554; PMCID: PMC8449226.
- <sup>4</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
- <sup>5</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
- <sup>6</sup> The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.
- <sup>7</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
- <sup>8</sup> 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. Epub 2022 Sep 25. PMID: 36161685.
- <sup>9</sup> Laffel, L. M., Danne, T., Klingensmith, G. J., Tamborlane, W. V., Willi, S., Zeitler, P., . . . Group, D. S. (2023). Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 11(3), 169-181. doi:10.1016/S2213-8587(22)00387-4

### 5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance)
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Empagliflozin (Jardiance) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Empagliflozin ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid sowie einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte randomisiert-kontrollierte Studie DINAMO ist laut IQWiG nicht geeignet. Auch ein Evidenztransfer für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren sei hier nicht möglich. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Besondere Umstände der Evidenzgenerierung für pädiatrische Patient:innen</b></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Verfahren zeigt erneut, dass die besonderen Umstände der Evidenzgenerierung für pädiatrische Patient:innen regelhaft keine adäquate Berücksichtigung in der AMNOG-Nutzenbewertung finden. Die Abwägungen des IQWiG hinsichtlich der Verwertbarkeit der DINAMO-Studie sowie des Evidenztransfers sollten kritisch überprüft werden.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></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 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>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p><b>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</b></p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung</p>

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. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	<p>in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder</li> <li>- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.</li> </ul> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

### 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: Empagliflozin**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Mai 2024

von 09:58 Uhr bis 10:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH:**

Frau Dr. Engelking

Frau Dr. Lucas

Frau Schepers

Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED):**

Frau PD Dr. von Sengbusch

Herr PD Dr. Biester

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 09:58 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich höre gerade, dass die angemeldeten Teilnehmer alle anwesend sind, dann können wir zwei Minuten vor der Zeit beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir haben heute acht AMNOG- und eine Non-AMNOG-Anhörung, also insofern ein volles Programm.

Wir beginnen mit Empagliflozin, neues Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen unter zehn Jahren. Wir haben als pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und führen die heutige Anhörung auf der Basis des eingereichten Nutzenbewertungs dossiers und der darauf fußenden Dossierbewertung des IQWiG vom 25. März 2024 dieses Jahres durch, zu der neben dem pU Boehringer die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie und die Deutsche Diabetes Gesellschaft Stellung genommen haben. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim müssten anwesend sein Frau Dr. Engelking, Frau Dr. Lucas, Frau Schepers und Herr Dr. Henschel, für die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie Frau PD Dr. von Sengbusch und Herr PD Dr. Biester, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Böhringer?

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Ich mache das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Zuerst möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen vorstellen: Heute dabei ist Frau Dr. Franziska Engelking.

**Frau Dr. Engelking (Boehringer Ingelheim):** Guten Morgen.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Frau Engelking ist verantwortlich für das Dossier bei uns im Bereich Marktzugang. Außerdem ist Frau Cornelia Schepers aus der Biostatistik heute Teil unseres Anhörungsteams.

**Frau Schepers (Boehringer Ingelheim):** Guten Morgen.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Frau Schepers ist unsere Dosierstatistikerin für diese Indikation von Empagliflozin. Aus unserer medizinischen Fachabteilung ist Frau Dr. Tina Lukas dabei.

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Guten Morgen.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Frau Lukas hat das Projekt aus medizinischer Perspektive begleitet. Ich heiße Andreas Henschel. Mein Team und ich sind bei Boehringer für die Nutzenbewertung verantwortlich.

Heute möchten wir mit Ihnen, wie von Ihnen erwähnt, Herr Hecken, über die neue Kinderindikation von Empagliflozin sprechen. Im Dezember letzten Jahres hat die EMA die Zulassung von Empagliflozin auf Kinder und Jugendliche ab zehn bis 17 Jahre mit Typ-2-Diabetes erweitert. Die entsprechende Zulassungsstudie dazu ist die DINAMO-Studie, die wir im Dossier dargestellt haben. Ergänzend wurden im Dossier die Ergebnisse der

Empagliflozin-Studie mit Erwachsenen auf die pädiatrische Population übertragen. Lassen Sie mich kurz auf die Erkrankung und die Evidenz der DINAMO-Studie eingehen:

Das Hauptziel der Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist die effektive und langfristige Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Die diabetesbedingten Folgekomplikationen sollen so verhindert werden, vor allem, wenn die Erkrankung bereits in so jungem Alter beginnt und zu sehr langen Krankheitsverläufen führen kann. Um das kurz einzuordnen, möchte ich die Ergebnisse der TODAY-Studie aus den USA erwähnen.

Diese Studie hat 500 Jugendliche mit Typ-2-Diabetes untersucht. Dort zeigte sich mindestens eine Folgekomplikation bei circa 60 Prozent der jungen Patientinnen und Patienten bis zum Studienende. Bei fast 30 Prozent waren es sogar zwei oder mehr Komplikationen. Ganz allgemein stehen für pädiatrische Patienten im Vergleich zu Erwachsenen weniger Therapieoptionen zur Verfügung. Die in der zVT benannten Substanzen Metformin als Mittel der ersten Wahl und Insulin führen häufig nicht zu einer effektiven und lang anhaltenden Blutzuckerkontrolle. Vor allem Insulin macht den jungen Patientinnen und Patienten das Leben schwer. Die Insulinspritzen erschweren die Therapieadhärenz der Kinder und Jugendlichen. Wenn das Insulin dann doch gespritzt wird, führt es zu weiterer Gewichtszunahme, etwas, was man bei den jungen Typ-2-Patienten gerade vermeiden möchte.

Die DINAMO-Studie hat gezeigt, dass Empagliflozin auch bei Kindern und Jugendlichen den Blutzucker effektiv senken kann. Außerdem wirkt Empagliflozin gewichtsneutral oder sogar gewichtsreduzierend. Dazu kommt, dass die einmal tägliche orale Gabe unkompliziert ist. Sie kann den Beginn einer Insulintherapie hinauszögern oder sogar vermeiden. Das Sicherheitsprofil der Substanz ist mit dem bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der DINAMO-Studie, ergänzt durch die Ergebnisse eines Evidenztransfers sehen wir einen Zusatznutzen von Empagliflozin in dieser speziellen Therapiesituation. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Henschel. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wie sieht der aktuelle Versorgungsstand – Herr Henschel hat es gerade angesprochen – von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes aus? Was wird üblicherweise bei den 10- bis 17-Jährigen gemacht? Hier stellt sich für mich die Frage, ob in der Versorgung von dem kürzlich von uns bewerteten Dulaglutid – das haben wir noch nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ein größerer Raum eingenommen wird. Vielleicht können Sie uns dazu einen etwas weitergehenden Einblick geben. – Wer möchte dazu etwas sagen? Ich schaue in die Runde. Frau von Sengbusch, bitte.

**Frau PD Dr. von Sengbusch (DGPAED):** Wir haben in unseren Leitlinien die Empfehlung, bei Manifestationen entsprechend des HbA1c-Wertes und der Ketonämie zu handeln. Sie müssen wissen, die Manifestation des Typ-2-Diabetes zeigt sich ganz vielgestaltig. Kinder können quasi mit einer Zufallsdiagnose nach einem Oralen Glukosetoleranztest erkannt werden bis hin zu einer schweren Ketoazidose, wo man am Anfang noch nicht weiß, welcher Diabetes eigentlich vorliegt. Entsprechend des HbA1c und der Ketonämie und des Grades der Stoffwechsellage startet man mit Metformin, Lebensstilmodifikation oder Insulin, wobei das Insulin so rasch wie möglich reduziert werden soll, weil es zu einer Gewichtszunahme beiträgt.

Im weiteren Verlauf gibt es in unseren Leitlinien ein Schema, wo wir GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Hemmer mit Metformin kombinieren. Manchmal muss eine Therapie im Verlauf auch wieder mit Insulin eskaliert werden, wenn zum Beispiel ein fieberhafter Infekt auftritt, Metformin pausiert werden muss oder ein Insulinbedarf partiell wieder eintritt.

Die Therapie ist komplex, denn Jugendliche und Kinder haben Schwierigkeiten mit Injektionen. Es ist leichter, eine Therapie zu starten, die mit einer Tablette einhergeht. Die Kinder sind bei der Manifestation schwer krank, und sie haben, wie eben gesagt, häufig schon bei Manifestation erhebliche Komplikationen, startend mit einer Fettleber, Bluthochdruck oder auch schon einer Albuminausscheidung im Urin, zusätzlich zu psychischen und psychiatrischen Erkrankungen. Wir haben es mit einem ganz besonders schweren Krankheitsbild zu tun, bei dem uns die Breite der Therapieformen zur Verfügung stehen muss, damit wir diesen Kindern helfen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Sengbusch. Gibt es dazu Ergänzungen? – Herr Dr. Biester, bitte.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Vielleicht noch kurz ergänzend zu dem, was Frau von Sengbusch gesagt hat: Entgegen dem, was man aus der Erwachsenenwelt kennt, ist der Typ-2-Diabetes in der Pädiatrie immer noch ein seltenes Krankheitsbild. Wir hier in Hannover, wo ich arbeite, sind das größte Zentrum, das Kinder mit Diabetes versorgt. Wir versorgen im Moment zwölf Kinder mit Typ-2-Diabetes, gegenüber 800 mit Typ-1-Diabetes. Das heißt, der Erfahrungsgrad ist nicht groß. Es dauert lange, bis so etwas wie Dapagliflozin, das wir, ich glaube, vor zwei Jahren durch Sie genehmigt haben – – Die Erfahrung ist einfach sehr gering. Sie haben das Dulaglutid in Ihrer Frage erwähnt. GLP-1-Analoga ziehen wir gegenüber dem Insulin immer vor, weil das erst kommen sollte, wenn wirklich keine eigene Insulinsekretion mehr vorliegt, also nach langem Krankheitsverlauf.

Explizit Dulaglutid oder auch Liraglutid sind aufgrund des massiven Hypes nicht verfügbar, den wir im Moment erfahren. Es gibt regelmäßig Meldungen der Hersteller, auch über die gelbe Liste, dass die Medikamente einfach nicht verfügbar sind. Ich habe neulich die Situation gehabt, dass ich für einen Jugendlichen kein zugelassenes GLP-1-Analogon bekommen habe. Es ist einfach nicht da. Wir stehen im Moment wirklich mit dem Rücken an der Wand, was die Therapieoptionen angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Biester. – Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich möchte aus der Perspektive der Erwachsenenmedizin noch etwas hinzufügen, was die Therapieindikationen für Metformin und Insulin im Stellenwert beleuchtet. Wir haben für die Erwachsenen Daten aus der ORIGIN-Studie, die schon etwas älter ist, die bei Neumanifestationen von Typ-2-Diabetes den Langzeitnutzen von einem Basalinsulin zusätzlich zu Metformin untersucht hat. Die ORIGIN-Studie hat gezeigt, dass Insulin keine Vorteile auf vaskuläre Endpunkte hatte. Ich denke, es ist ein wichtiges Argument, um das in die Pädiatrie zu übertragen, dass hier eine moderne Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer oder einem GLP-1-Analogon der Insulin-Therapie eindeutig überlegen sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Gallwitz. Ich habe noch eine Frage: Sie haben sich kritisch mit der Ablehnung eines Evidenztransfers durch das IQWiG auseinandergesetzt. Das IQWiG hat gesagt, dass wir hier einen Evidenztransfer aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos der Erwachsenen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie nicht vornehmen können, da dieses sehr hohe kardiovaskuläre Risiko bei Kindern und Jugendlichen nur in Ausnahmefällen bestünde. Sie weisen jetzt darauf hin, dass dieser Unterschied im kardiovaskulären Risiko allein durch die Dauer in der Exposition besteht und die Argumentation des IQWiG das Konzept der Prävention von Langzeit-Komplikationen durch frühzeitige Glucosekontrolle negiere, und dann kommt der Hinweis auf das, was Frau Dr. von Sengbusch gesagt hat, dass die körperliche Konstitution der Jugendlichen mit alimentärer Adipositas, arterieller Hypertonie, nichtalkoholischer Fettlebererkrankung durchaus ähnlich

der Krankheitsbilder bei Erwachsenen sei. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, weil das auch eine wichtige Frage ist. Dazu hat sich Herr Müller-Wieland gemeldet. Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Bei diesem Punkt war ich in der Verallgemeinerung etwas überrascht, und die Daten zu Typ-2-Diabetes sind bei Kindern grenzgradig. Wir wissen, dass bei den Kindern mit Typ-1-Diabetes die Hauptsterblichkeit kardiovaskuläres Risiko ist. Es wird vollkommen unterschätzt, und es ist ein riesiger Medical Need für die Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Der zweite Punkt ist, man muss das altersadjustiert betrachten. Zumindest gibt es gute Daten aus dem Nationalen Schwedenregister, zum Beispiel für die Gruppe von 18- bis 34-Jährigen. 18 Jahre sind vielleicht nicht ganz so weit weg von 10 bis 17. Da sind die Sterblichkeit und das kardiovaskuläre Risiko im Durchschnitt, und zwar unabhängig, ob Mann oder Frau, im Durchschnitt 3,5-fach erhöht, also im Durchschnitt sogar höher als bei denen mit Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter. Also bitte das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht nivellieren. Das ist der Treiber für Sterblichkeit, und es ist der Treiber für Komorbiditäten und Komplikationen und sogar altersadjustiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Dr. Biester.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Zum einen zur Übertragbarkeit, zur Generalisierung, wie Herr Müller-Wieland das eben gesagt hat: Sicherlich kann man die Daten, wenn es speziell um eine Progression von Nierenerkrankungen geht, nicht direkt übertragen, weil die hohe Rate an Nierenerkrankungen bei den Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes noch nicht besteht. Das ist auch gut so. Das wollen wir verhindern. Dem gegenüber stehen trotzdem die rein glykämischen Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME-Studie, und die halte ich für uneingeschränkt übertragbar, muss man sagen, weil die adipösen Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes konstitutionell wie ein Erwachsener sind. Das ist das Problem, das die haben.

Der einleitende Kollege hat die Ergebnisse der TODAY-Studie genannt. Das ist diese große Arbeit von Herrn Bjornstad aus den USA, im New England Journal publiziert, die sehr wohl gezeigt hat, dass gerade die Jugendlichen mit dem Typ-2-Diabetes ein extrem hohes, frühes kardiovaskuläres Risiko haben. Genau deshalb wünschen wir uns ein Medikament, das nicht nur glykämisch, sondern auch auf das Risiko der kardiovaskulären Folgeerkrankung wirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Biester. Jetzt habe ich eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Eine Anschlussfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, inwieweit Sie die kardiovaskulären Vorerkrankungen bei den Kindern, die Sie eingeschlossen haben, untersucht haben und ob sie uns dazu Auskunft geben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Henschel, bitte.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Die Frage würde ich gern an Frau Engelking weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Engelking (Boehringer Ingelheim):** Wir haben uns angeschaut, ob wir bereits in der DINAMO-Studie Patienten haben, die wir auswerten könnten. Da litt bereits ein Patient an einer diabetischen Nephropathie und 25 Patienten an Hypertonie. Sie können sich aber

vorstellen, die Patientenzahlen reichen leider nicht aus, um diese Effekte zeigen zu können, die wir in der EMPA-REG OUTCOME zum Beispiel zeigen konnten, weshalb wir ergänzend zur DINAMO-Studie den Evidenztransfer wie besprochen herangezogen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, Nachfrage oder okay?

**Frau Bickel:** Dazu habe ich eine Nachfrage. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie waren kardiovaskulär vorerkrankte Patienten, und wir haben den Zusatznutzen nur für kardiovaskulär Vorerkrankte abgeleitet. Ich nehme jetzt mit, es waren Patienten, die eine Hypertonie hatten, aber direkt kardiovaskulär vorerkrankte Patienten waren nicht enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Engelking noch einmal.

**Frau Dr. Engelking (Boehringer Ingelheim):** Wie gesagt, wir hatten nur die Patienten mit Nephropathie und Hypertonie. Analog zu EMPA-REG OUTCOME war es keine klassische Studie mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Wir haben in der Stellungnahme noch einmal die 28-er Studie kurz beschrieben, und dort waren auch Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Da haben wir zumindest einen positiven kardiovaskulären Effekt, nämlich den Vorteil im nicht tödlichen Myokard-Infarkt, feststellen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, noch einmal?

**Frau Bickel:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Wir haben zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer oder an die Experten zum Stellenwert der Ketoazidose bei den Kindern und wie viel sie das in der Studie gemessen haben. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Sie haben vorhin auf die Therapie-Adhärenz und Spritzen versus oralen Vorteil hingewiesen. Haben Sie auch Daten zur Lebensqualität erhoben, die das ein wenig stützen könnte? Das wären unsere Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wir beginnen mit dem pU. Herr Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Die Frage würde ich an Frau Lucas abgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Lucas.

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Entschuldigung, ich muss noch mal nachfragen. Zu den Ketoazidosen, richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Da haben wir vom Sicherheitsprofil her keine Unterschiede im Vergleich zu der placebokontrollierten Gruppe gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und zur Lebensqualität?

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Zur Lebensqualität haben wir leider keine direkten Werte erhoben. Was ich aber an der Stelle sagen kann, ist, dass wir zumindest den gewichtsreduzierenden oder gewichtsneutralen Effekt, den SGLT2-Inhibitoren, also hier Empagliflozin haben, als Art eines Zugewinns an Lebensqualität messen können. Aber wie gesagt, wir haben keine direkten Daten erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Guten Morgen! Ich habe eine Frage an die Kliniker. Zunächst einmal die Anmerkung, es ist grundsätzlich schön, dass wir hier eine RCT haben und eigentlich auch nicht über einen Evidenztransfer nachdenken müssten. Leider haben wir eine analoge Situation, wie

auch schon bei den Diskussionen zu Dapagliflozin und zu Dulaglutid in der gleichen Fragestellung, die wir beide hier schon diskutiert haben, dass der überwiegende Teil in der Vergleichsgruppe der Studie nur eine Metformin-Monotherapie erhalten hat, die nicht Teil der zVT ist, die hier eine patientenindividuelle Therapie ist und Kombinationstherapien enthält, entweder mit Insulin oder mit Liraglutid. Beides überwiegt in dieser Studie nicht, und wir haben diesen großen Anteil an Patienten, die nur eine Metformin-Monotherapie erhalten haben.

Ich möchte noch einmal auf die Fragestellung hinweisen. Wir reden über Kinder, die mit ihrer bisherigen Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, das heißt vortherafierte Patienten. Mich würde interessieren, was in der Praxis derzeit der HbA1c-Grenzwert ist, ab dem Sie sagen, hier brauchen wir eine Eskalation. Ist das 7, ist das 6,5, ist das 7,5? Das hat in den letzten Jahren immer ein wenig geschwankt. Für die Frage der Studienrelevanz hat das keine Auswirkungen, denn ich meine, in der Studie waren Kinder ab 6,5 Prozent HbA1c eingeschlossen.

Das heißt, angenommen, Sie sagen jetzt, wir würden erst ab 7 eskalieren, dann wäre ein Teil Kinder in der Studie, die eigentlich nicht zur Fragestellung gehören. Angenommen, Sie würden sagen, bei 6,5 würden wir nach einer gewissen Zeit der Vortherapie eskalieren, dann kommen wir wieder auf das Problem zurück, dass für einen Großteil der Kinder nur diese Metformin-Monotherapie gegeben würde. Wie gesagt, auf die Frage der Studienrelevanz hat meine Frage keine Auswirkungen. Dennoch würde mich interessieren, was im Moment der HbA1c-Wert ist, ab dem Sie eskalieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Dr. Biester hat sich gemeldet.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Darin sind zwei Aspekte. Grundsätzlich einmal zur Vergleichstherapie: Ich denke, dazu kann der Hersteller viel besser Stellung nehmen, aber auch wir, die wir diese Studie kennen: Zu dem Zeitpunkt, als die Studie begonnen worden ist, war die Vergleichstherapie, die dort gemacht wird, die einzig verfügbare Vergleichstherapie. Es gab nichts anderes, außer Metformin, im angloamerikanischen Raum auch das Sitagliptin. In Deutschland gab es nichts. Wir hatten zu dem Zeitpunkt kein Liraglutid, zumindest nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Das heißt, es war überhaupt die erste Möglichkeit, Kinder mit einer Nicht-Insulin-Therapie zu behandeln, weil das Insulin, das kommt jetzt immer wieder, auch die Vermeidung von Insulinspritzen aufgrund der Therapie-Adhärenz – –

Das darf aber nicht der Hauptgrund sein, Insulinspritzen zu vermeiden, sondern der Hauptgrund muss sein, dass wir eine anabole Insulintherapie bei Kindern, die sowieso einen Insulinexzess, eine vermehrte Insulinausschüttung, haben – das ist die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes – überhaupt nicht wollen, sondern wir wollen und müssen erst einmal alle anderen Therapiemöglichkeiten ausreizen, bevor man sagt, jetzt haben wir tatsächlich eine Situation, in der wir eine Art Erschöpfung der Bauchspeicheldrüse, eine Beta-Zell-Erschöpfung haben. Jetzt müssen wir mit Insulin behandeln. Alles andere davor.

Zur Frage des HbA1c-Grenzwertes, wann man eine Therapie eskaliert: Das ist individuell extremst unterschiedlich und hängt von sehr vielen verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel der Adhärenz an die bisherige Therapie, Adhärenz an Teilnahme an Ernährungsschulung, an Sport, an Bewegung, an das Familien-Setting, an die Fremdsprachlichkeit, Alphabetismus der Familie. Das ist ganz unterschiedlich.

Man muss sagen, das Therapieziel liegt grundsätzlich global und auch bei uns bei erst einmal unter 7 Prozent mit dem HbA1c. Da wollen wir hin, wobei wir nicht sagen, dass wir dann zufrieden sind. Unter 7 Prozent würde ich mit weiteren Medikamenten auf keinen Fall eine Eskalation machen. Darüber hinaus sind wir in der Situation, dass wir bisher zumindest offiziell zugelassen einen SGLT2-Inhibitor haben. Wir haben mit Liraglutid und Dulaglutid mehrere GLP-1-Analoga, Metformin sowieso immer vorab. Spätestens ab 8,5 – so steht es in der

Leitlinie – muss man in meinen Augen eskalieren. Insulin wirklich erst sehr spät, und wenn wir einen laborchemischen Anhalt für ein Beta-Zellversagen, sprich: niedrige C-Peptid-Spiegel, haben, dass man sagen kann, jetzt muss es Insulinsupplementation sein. Vorher ist das zu vermeiden, um den anabolen Effekt mit einer zusätzlichen Gewichtsreduktion unbedingt zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Biester. Jetzt Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielleicht noch als Ergänzung, Frau Preukschat: Ich bin kein Pädiater, und vielleicht kann Frau Sengbusch das dann noch mal betonen. Meines Wissens wollen wir das Insulin wirklich nach hinten ziehen. Das heißt, wie Herr Biester schon erwähnte, der Indikationswert ist – in den nationalen, ich glaube, auch in den internationalen Empfehlungen ist der Indikationswert wichtig – für das Insulin Größe 8,5 oder 9 Prozent. Auch wenn Sie sagen, es hat für Sie keine Relevanz, hat das aus unserer Sicht eine enorme Relevanz, weil damit die DINAMO-Studie adäquat durchgeführt worden ist und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei dem Studienkollektiv mit einem mittleren HbA1c von 8,0 Prozent mit Insulin nicht die Standardtherapie ist, die wir weder durchführen noch empfehlen. Insofern haben wir wieder die Situation, dass wir sehr dankbar wären, wenn die Studien – und so viele Kinder gibt es in der Pädiatrie nicht – auch wirklich bewertet wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. Frau von Sengbusch, Sie wurden von Herrn Müller-Wieland direkt angesprochen. Möchten Sie ergänzen?

**Frau PD Dr. von Sengbusch (DGPAED):** Tatsächlich kann ich nur ergänzen. Wie gesagt, wir haben HbA1c-Empfehlungen in unseren neuen Leitlinien vom November 2023, die uns bei Manifestation eines Typ-2-Diabetes zunächst mit dem Wert 8,5 Prozent, international 9, die Orientierung bieten. Wir wollen einen HbA1c unter 7. Wie Herr Dr. Biester sagte, müssen wir aber unsere Patienten ganz individuell betrachten. Wie kommen sie mit den Medikamenten zurecht? Vertragen sie diese? In welchem Setting lebt ein Kind? Dementsprechend schauen wir uns diese Kinder sehr engmaschig an. Gleichzeitig ist die Gruppe klein. Das hat Herr Dr. Biester auch hervorgehoben.

Wir sind auch ein sehr großes Zentrum, betreuen vier Kinder mit Typ-2-Diabetes, die allesamt eine unterschiedliche Komplexität ihrer Erkrankung aufweisen, und so individuell muss die Therapie sein. Aber was wir wirklich zu vermeiden versuchen, ist, wenn es irgendwie geht, Insulin zu geben oder mit dem Aufbau einer anderen Therapie wieder auszuschleichen, damit die Gewichtszunahme, die damit einhergeht, möglichst vermieden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Preukschat, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie noch Anmerkungen?

**Frau Preukschat:** Ja, vielen Dank, noch einige Anmerkungen: Ich nehme mit, dass sich in den letzten zwei Jahren viel getan hat. Ich kann mich noch gut an die Anhörung zu Dapagliflozin erinnern, in der ein Kliniker ausführte, dass man doch relativ rasch in die Insulintherapie geht, wenn der HbA1c zweimal innerhalb von drei bis sechs Monaten unter 7,57 irgendwie ist. Jetzt hat sich einiges getan. Das Liraglutid ist theoretisch verfügbar. Es ist natürlich ein Drama, dass das praktisch nicht der Fall ist. Aber habe ich richtig verstanden, dass Sie das Kollektiv, das wir in der DINAMO-Studie sehen, wenn man sich den Vergleichsarm anschaut, Stand heute zum überwiegenden Teil mit einer Kombination aus Metformin und Liraglutid behandeln würden? Korrekt? Vielleicht könnten Sie das noch einmal bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte etwas dazu sagen? – Herr Dr. Biester.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Mit einer Kombinationstherapie behandeln, genau, aber unbedingt Insulin vermeiden, sprich: entweder Liraglutid, Dulaglutid oder, wenn man merkt, es ist ein Kind, das schon in Richtung einer hypertensiven Geschichte geht oder andere kardiovaskuläre Dinge möglicherweise eine Rolle spielen könnten, dann auch schon den

SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin, den wir verfügbar haben. Hier spielt wiederum die Geschichte Injektion, ja oder nein, eine große Rolle. Weil die pädiatrischen Leitlinien auf einem sehr kleinen Kollektiv beruhen, ist es so, dass man sich zum Beispiel an den Leitlinien der EASD orientieren kann, die zeigen, wo wir unser Hauptproblem haben. Haben wir es eher beim Gewicht, oder haben wir Probleme, die schon in Richtung Nierenhypertension gehen, dass zum Beispiel ein SGLT2-Inhibitor dort vor einem GLP1-Analogen in der Reihenfolge der Eskalationsstufe steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Biester. Ich sehe keine weiteren Anmerkungen. Frau Preukschat, okay?

**Frau Preukschat:** Vielen Dank, in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte. Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Anknüpfend an das, was Frau Preukschat gesagt hat: In der Zeit, bevor es ein GLP1-Analogen und einen SGLT2-Inhibitor gab, haben Sie aber schon insuliniiert. Es ist nicht so, dass Sie die Patienten, die behandlungsbedürftig waren, weil sie so einen hohen HbA1c-Wert hatten, auf Metformin gelassen haben. Stellen Sie sich die Welt ohne die GLP1-Analoga und die SGLT2-Inhibitoren vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Biester, zurück in die Vergangenheit.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Ja, wie soll ich sagen? Zum Glück kenne ich persönlich nicht so viel davon, muss man sagen. Als ich mit Diabetologie angefangen habe, gab es schon GLP1-Analoga, aber nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Man muss sagen, das hatte in dem Moment etwas was mit dem breiten Rücken der Kliniker zu tun, dass auch in der Vorphase, also in der reinen Metformin-Zulassungsphase, Insulin das falsche Medikament war. Es hat zwar den Blutzucker kosmetisch behandelt, aber es hat pathophysiologisch das Ganze falsch getan. Das war allen klar. Dann war die Frage, inwiefern ich als Kliniker bereit bin, hier zu sagen, für die Gesundheit meiner Patienten und einer pathophysiologisch korrekten Therapie das Risiko einer Off-Label-Behandlung einzugehen, das mit den Familien zu besprechen. Oder ich nehme das, was ich zugelassen habe. Damit kann ich den Blutzucker irgendwie senken. Dem Patienten hilft es insgesamt, prospektiv nicht so richtig. Aber ich bin auf der rechtlich sicheren Seite. Das war der Stand, als ich damit angefangen habe. Man muss sagen, wir als großes Zentrum haben uns überwiegend dazu entschieden, das für die Patientinnen und Patienten Richtige zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Aber Sie haben sie nicht nur auf Metformin gelassen. Das ist jetzt die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Nein, das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Dr. Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Genau, das mache ich gern. Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Lassen Sie mich knapp zusammenfassen: Wir haben am Anfang über die Versorgungssituation gesprochen, jetzt am Ende auch noch. Ich habe für mich festgehalten, dass die Therapie komplex ist und Injektionen für junge Patienten nicht ganz einfach sind, auch, dass die Erkrankung wirklich selten ist. Außerdem haben wir Informationen zur Vergleichbarkeit der Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern bekommen. Ich nehme für mich mit, dass das kardiovaskuläre Risiko und auch schon die Adipositas eine sehr wichtige Rolle spielen. Ich denke, die Wichtigkeit der Therapie der Kinder und Jugendlichen zu verbessern, ist in dieser Diskussion heute deutlich geworden. Wir möchten mit Empagliflozin

etwas dazu beisteuern, dass sich die Situation hier verbessert. – Herzlichen Dank für die Diskussion und Ihnen alles Gute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben zu danken, vor allen Dingen herzlichen Dank an die Klinikerin und die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 10:45 Uhr. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:35 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: 2023-B-328-z Empagliflozin**

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

**Empagliflozin**

**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.

Siehe unter *II. zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*

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 folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
  - Beschluss zu Insulin degludec vom 20. August 2015
  - Beschluss zu Dapagliflozin vom 16. Juni 2022
  - Beschluss zu Dulaglutid vom 21. September 2023

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:	
Empagliflozin Jardiance	<p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 9. November 2023</u></p> <p>Jardiance is indicated in adults and <b>children aged 10 years and above</b> for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance</li> <li>• in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes</li> </ul>
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:	
<b>Biguanide</b>	
Metformin A10BA02 generisch	
<b>GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)</b>	
Exenatid A10BJ01 Bydureon	<p>Bydureon ist indiziert bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren</b> und älter 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.</p> <p>Studienergebnisse in Bezug auf Kombinationen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p>
Liraglutid A10BX07 Victoza	<p>Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren</b> als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist</li> <li>- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul>

## 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.
Dulaglutid A10BJ05 Trulicity	<p><u>Typ 2-Diabetes mellitus</u> Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von <b>Patienten ab 10 Jahren</b> mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul> <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>
<b>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</b>	
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga	<p><u>Typ-2-Diabetes mellitus</u> Forxiga ist bei Erwachsenen und <b>Kindern im Alter von 10 Jahren und älter</b> indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.</li> </ul> <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p>
<b>Humaninsuline</b>	
Insulin human A10AD01 Actraphane	<p>Actraphane wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus.</p> <p><u><b>Kinder und Jugendliche</b></u> <i>Actraphane kann bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.</i></p>
<b>Insulinanaloga</b>	
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin	NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern</b> ab dem Alter von 1 Jahr.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

aspart, Insulin  
glulisin  
A10AB01-06  
NovoRapid 100  
I.E./ml

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.**

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern ab 10 Jahren**

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	<a href="#">Systematic review</a> or <a href="#">meta-analysis</a> of randomised controlled trials
Ib	At least 1 <a href="#">randomised controlled trial</a>
IIa	At least 1 well-designed controlled study without randomisation
IIb	At least 1 well-designed quasi- <a href="#">experimental study</a> , such as a <a href="#">cohort study</a>
III	Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, case-control studies and <a href="#">case series</a>
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
<a href="#">GPP</a>	Good practice point based on the view of the Guideline Development Group
<a href="#">NICE TA</a>	Recommendation taken from a <a href="#">NICE</a> 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)	
<b>HbA1c value (% at endpoint)</b>					
1 (Jones 2002)	36	36	NA	MD between the groups at endpoint 1.1 lower (1.19 lower to 1.01 lower) <sup>a</sup>	High
<b>Number needing rescue medication</b>					
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
<b>Number reporting any adverse event (including number with DKA)</b>					
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
<b>Number of dropouts</b>					
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
<b>FPG concentration (change from baseline, mmol/l)</b>					
1 (Jones 2002)	36	36	NA	MD between the groups 3.6 lower (3.83 lower to 3.37 lower) <sup>b</sup>	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**

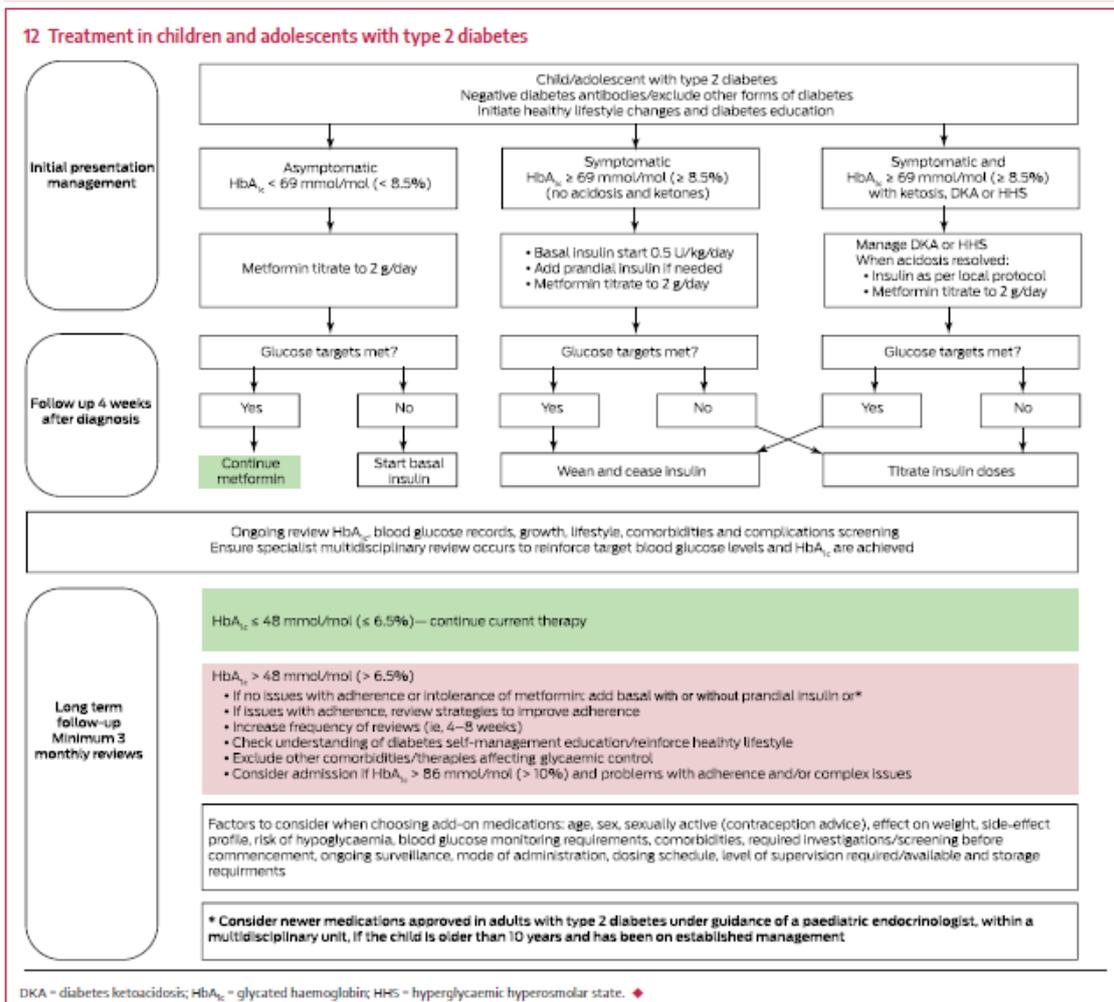
GRADE definition and NHMRC levels of evidence	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Definition	Body of evidence can be trusted to guide practice	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	Body of evidence provides some support for recommendations but care should be taken 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 <sup>†</sup>	A
Retinopathy	Assess retina using dilated pupil exam or retinal photography by an optometrist or ophthalmologist at diagnosis and yearly unless abnormal <sup>†</sup>	A
Nephropathy	Assess early morning urine albumin to creatinine ratio at diagnosis and yearly unless abnormal <sup>†</sup>	A
Neuropathy	Foot examination at diagnosis and yearly unless abnormal <sup>†</sup>	C
Overweight/obesity	Optimise weight management as well as glycaemia to reduce risk of comorbidities and complications <sup>†</sup>	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 <sup>†</sup>	C
Psychosocial	Quick screening tools for psychosocial comorbidities and diabetes distress should be used regularly after diagnosis <sup>†</sup>	B
	Consider screening for disordered eating behaviour <sup>†</sup>	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 <sub>1c</sub> level is above target or the patient is using teratogenic medications <sup>†</sup>	B
Liver disease	Assess liver function test (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) at diagnosis and yearly unless abnormal <sup>†</sup>	B
Obstructive sleep apnoea	Evaluate symptoms of obstructive sleep apnoea in children and adolescents with obesity <sup>†</sup>	C
Hypertension	Assess blood pressure using appropriate cuff at every visit <sup>†</sup>	A
Lipids	Assess lipid profile when glycaemic targets have been achieved after diagnosis and yearly unless abnormal <sup>†</sup>	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<sub>1c</sub> = 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 $\leq 2$ 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
<b>A</b>	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <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"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>
<b>B</b>	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
<b>C</b>	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
<b>E</b>	Expert consensus or clinical experience

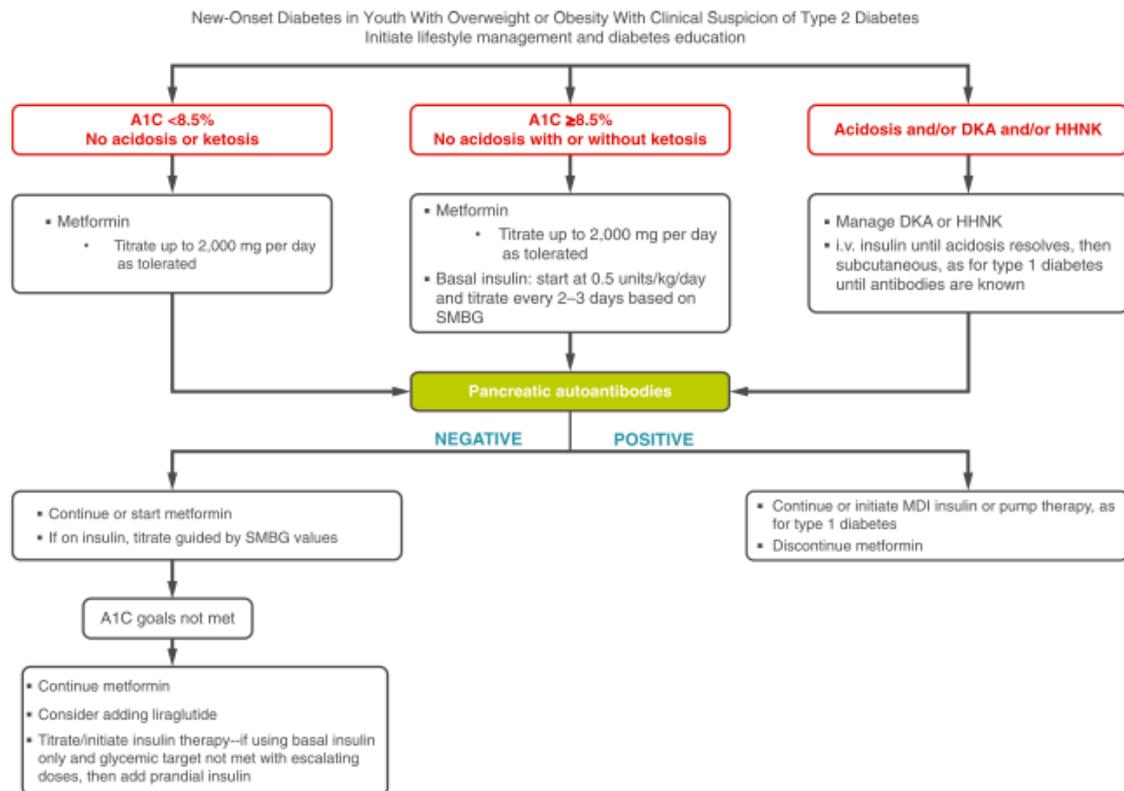
## Recommendations

### 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>

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

- keine fristgerecht eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO