



Zusammenfassende Dokumentation

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

Dapagliflozin

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	37
5.1	Stellungnahme AstraZeneca GmbH	37
5.2	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	76

5.3	Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Forschergruppe Diabetes e.V. München	83
5.4	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	99
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	110
D.	Anlagen	115
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	115
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	124

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 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 Dapagliflozin (Forxiga) wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2021 hat Dapagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Dezember 2021, 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 Dapagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet (Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dapagliflozin 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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin 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 Dapagliflozin (Forxiga) gemäß Fachinformation

Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):

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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Insulin-naive 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 Dapagliflozin:

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

- Humaninsulin + Metformin

b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren sind bisher nur Metformin, der GLP-1-RA Liraglutid, der SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 bis auf den Beschluss zu Insulin degludec vom 20. August 2015 keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen wird demzufolge bei Insulin-naiven Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren bei unzureichender Blutzuckerkontrolle gemäß Patientenpopulation a) die Kombination aus Humaninsulin mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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. Demzufolge wird davon ausgegangen, dass nur ein geringer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine persistierende Metformin-Unverträglichkeit selbst in geringeren Dosierungen aufweist.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder eine dauerhafte Unverträglichkeit aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit abgesehen.

In der antidiabetischen Therapiesituation bei Insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten in der Patientenpopulation b), die trotz Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, wird die Eskalation der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

Zu dem GLP-1-RA Liraglutid, der seit August 2019 zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist, findet sich in den aktuellen Leitlinien keine ausdrückliche Empfehlung für eine Anwendung mit Liraglutid, so dass derzeit Liraglutid zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

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

Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dapagliflozin wie folgt bewertet:

a) Insulin-naive 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.

b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Studie D1690C00017 sowie eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vorgelegt.

Studie D1690C00017

In der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Phase-III Studie D1690C00017 wurde Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis 24 Jahren, jeweils zusätzlich zur Hintergrundtherapie, untersucht. Die Hintergrundtherapie bestand aus Diät und Bewegung sowie einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Während der 24-wöchigen Behandlungsphase waren Anpassungen der bestehenden, stabilen antidiabetischen Therapie nur in Ausnahmefällen, beispielsweise bei multiplen oder schweren hypoglykämischen Ereignissen, erlaubt. Bei anhaltender Hyperglykämie konnte Insulin im Rahmen einer Rescue-Therapie gegeben werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren heran (Interventionsarm: n = 29, Vergleichsarm: n = 24).

Entsprechend des Anwendungsgebietes von Dapagliflozin sollte bei Kindern und Jugendlichen, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, eine Intensivierung der Therapie erfolgen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher bei Insulin-naiven Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin und Humaninsulin bestimmt. Bei Insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten, die trotz Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, wurde die Eskalation der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Diese Therapieeskalation wäre bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie D1690C00017 angezeigt und prinzipiell möglich gewesen, da hier ein mittlerer HbA1c-Wert von ca. 8,1 % zu Studienbeginn vorlag. Im Vergleichsarm der Studie D1690C00017 erhielten jedoch 58 % der Patientinnen und Patienten eine Metformin-Monotherapie und es wurde keine Therapieeskalation durchgeführt. Folglich wurde in der Studie D1690C00017 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Gesamtpopulation und unterteilt nicht in die beiden vom G-BA festgelegten Patientengruppen. Eine Zuordnung der Kinder und Jugendlichen in die vorgegebenen Patientengruppen kann nicht vorgenommen werden.

Vor diesem Hintergrund ist für beide Patientengruppen eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie D1690C00017 nicht möglich.

Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht sachgerecht

Zusätzlich zur Studie D1690C00017 schlägt der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vor. Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich dabei auf Ergebnisse der Phase-III-Studie DECLARE-TIMI 58, Daten zum pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 sowie der Phase-III Studie D1690C00017.

Es besteht keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen und den Erwachsenen, sodass die Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58 Studie nicht auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 übertragen werden können. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde der Effekt von Dapagliflozin gegenüber der Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht. Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 besteht ein hohes kardiovaskuläres Risiko nur in Ausnahmefällen, weshalb eine

Übertragbarkeit der Ergebnisse als nicht sachgerecht angesehen wird. Des Weiteren sind die Daten zum pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Profil von Dapagliflozin aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

Zusammengenommen kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsene auf Kinder und Jugendliche erfolgen, da die Voraussetzungen nicht erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würde.

Fazit

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dapagliflozin. Forxiga (Wirkstoff Dapagliflozin) wird angewendet zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter. Vorliegend werden ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren berücksichtigt.

Es wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Insulin-naive 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, und
- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Humaninsulin und Metformin bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie D1690C00017 und eine Übertragung der Ergebnisse von Dapagliflozin von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vor.

Die Studie D1690C00017 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Außerdem betrachtet der pharmazeutische Unternehmer alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Gesamtpopulation und unterteilt nicht in die beiden vom G-BA festgelegten Patientengruppen.

Eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendlicher kann aufgrund der fehlenden Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Erwachsenen einerseits und der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen andererseits für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Insgesamt wurden für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Studien vorgelegt, aus denen ein Zusatznutzen von

Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie D1690C00017 und eine Übertragung der Ergebnisse von Dapagliflozin von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vor.

Die Studie D1690C00017 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Außerdem betrachtet der pharmazeutische Unternehmer alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Gesamtpopulation und unterteilt nicht in die beiden vom G-BA festgelegten Patientengruppen.

Eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendlicher kann aufgrund der fehlenden Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Erwachsenen einerseits und der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen andererseits für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Insgesamt wurden für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Studien vorgelegt, aus denen ein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der 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 Unsicherheit behaftet sind. Die Angabe stellen eine Überschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation nicht gemäß der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes mellitus einschränkt. Darüber hinaus wird nicht in die Patientenpopulationen a) und b), Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten, unterteilt.

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 Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2022):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2022).

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.

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

Für Metformin werden bei Kindern ab 10 Jahren Anfangsdosierungen von 500 mg einmal täglich empfohlen. Dosissteigerungen auf bis zu 2000 mg Metformin täglich sind laut Fachinformation möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin / Tablette zugrunde gelegt.

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

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise 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 Patienten abweichen kann.

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

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

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

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

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

4 Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. URL: <https://www.gbe->

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.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁵				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

- b) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁶				

bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels⁷					
Metformin	500 mg -	500 mg -	0,5 x 1000 mg -	365	182,5 x 1000 mg -
	1000 mg	2000 mg	2 x 1000 mg	365	730 x 1000 mg
Liraglutid ⁸	1,2 mg -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg	365	365 x 1,8 mg

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

⁸ 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	500 mg - 2000 mg	0,5 x 1000 mg - 2 x 1000 mg	365 365	182,5 x 1000 mg - 730 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 - 2 I.E. / kg KG	26,32 - 134 I.E.	1 x 26,32 I.E. - 1 x 134 I.E.	365 365	9 606,8 I.E. - 48 910 I.E.

b) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

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					
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁹					
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>					
Mischinsulin	0,7 - 2 I.E. / kg KG	26,32 - 134 I.E.	1 x 26,32 I.E. - 1 x 134 I.E.	365 365	9 606,8 I.E. - 48 910 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	500 mg - 2000 mg	0,5 x 1000 mg - 2 x 1000 mg	365 365	182,5 x 1000 mg - 730 x 1000 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>					
Mischinsulin	0,7 - 2 I.E. / kg KG	26,32 - 134 I.E.	1 x 26,32 I.E. - 1 x 134 I.E.	365 365	9 606,8 I.E. - 48 910 I.E.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 - 1,2 I.E./kg KG	10,53 - 80,4 I.E.	1 x 10,53 I.E. - 1 x 80,4 I.E.	365 365	3 842,72 I.E. - 29 346 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,28 - 1,2 I.E./kg KG	10,53 - 80,4 I.E.	1 x 10,53 I.E. - 1 x 80,4 I.E.	365 365	3 842,72 I.E. - 29 346 I.E.

Kosten:

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

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

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dapagliflozin 10 mg	98 FTA	269,73 €	1,77 €	14,31 €	253,65 €
ggf. + Metformin ¹⁰ 1 000 mg	180 FTA	19,08 €	1,77 €	0,62 €	16,69 €
ggf. + Liraglutid 18 mg	100 - 150 ED	570,94 €	1,77 €	30,99 €	538,18 €

¹⁰ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
ggf. + <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin ¹⁰	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin ¹⁰ 1 000 mg	180 FTA	19,08 €	1,77 €	0,62 €	16,69 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Mischinsulin ¹⁰	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,94 €	1,77 €	6,22 €	81,95 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; I.E. = Internationale Einheiten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

¹¹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Mai 2022.

	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	19,95 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825

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 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Dezember 2021 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 Dapagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2022 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 24. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	03. Mai 2022; 17. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

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)

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

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 30.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin gemäß dem Beschluss vom 17.02.2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Dapagliflozin

Beschluss vom: 16. Juni 2022

In Kraft getreten am: 16. Juni 2022

BAnz AT 15.07.2022 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Insulin-naive 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 Dapagliflozin:

- Humaninsulin + Metformin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-167), sofern nicht anders indiziert.

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Insulin-naive 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
- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

ca. 650 - 710 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Insulin-naive 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:	
Dapagliflozin	944,72 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ² :	

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Metformin	16,92 € - 67,69 €
Liraglutid	1 309,57 € - 1 964,36 €
	Summe:
Dapagliflozin + Metformin	961,64 € - 1 012,40 €
Dapagliflozin + Liraglutid	2 254,29 € - 2 909,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Metformin	16,92 € - 67,69 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	262,43 € - 1 336,06 €
<u>Basal unterstützte orale Therapie (BOT)</u>	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	279,35 € - 1 403,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels		
Liraglutid	Einmalnadeln	72,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € - 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € - 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € - 145,64 €

b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	944,72 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels³:	
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	262,43 € - 1 336,06 €
	Summe:
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Dapagliflozin</u>	

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Dapagliflozin + Humaninsulin (Mischinsulin)	1 207,14 € - 2 280,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Metformin	16,92 € - 67,69 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	262,43 € - 1 336,06 €
	Summe:
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ggf. + Metformin</u> Mischinsulin + Metformin	279,35 € - 1 403,75 €
<u>Intensivierte Insulintherapie</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,97 € - 801,63 € 104,97 € - 801,63 € Summe: 262,43 € - 1 336,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	465,74 € - 698,61 €
	Lanzetten	30,66 € - 45,99 €
	Einmalnadeln	291,27 € - 364,09 €

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 15. Juli 2022
BAnz AT 15.07.2022 B5
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 30.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin gemäß dem Beschluss vom 17. Februar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dapagliflozin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Insulin-naïve 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 Dapagliflozin:

- Humaninsulin + Metformin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Insulin-naive 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

- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

ca. 650 bis 710 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Forxiga (Wirkstoff: Dapagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2022):

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-167), sofern nicht anders indiziert.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Insulin-naive 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:	
Dapagliflozin	944,72 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels²:	
Metformin	16,92 € – 67,69 €
Liraglutid	1 309,57 € – 1 964,36 €
	Summe:
Dapagliflozin + Metformin	961,64 € – 1 012,40 €
Dapagliflozin + Liraglutid	2 254,29 € – 2 909,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Metformin	16,92 € – 67,69 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	262,43 € – 1 336,06 €
Basal unterstützte orale Therapie (BOT)	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	279,35 € – 1 403,75 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels		
Liraglutid	Einmalnadeln	72,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
	Einmalnadeln	72,82 € – 145,64 €

- b) Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin	944,72 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels³:	
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	262,43 € – 1 336,06 €
	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) + Dapagliflozin	1 207,14 € – 2 280,78 €
Dapagliflozin + Humaninsulin (Mischinsulin)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Metformin	16,92 € – 67,69 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	262,43 € – 1 336,06 €
	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) gegebenenfalls + Metformin	279,35 € – 1 403,75 €
Mischinsulin + Metformin	

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

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Intensivierte Insulintherapie	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,97 € – 801,63 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,97 € – 801,63 €
	Summe:
	262,43 € – 1 336,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	465,74 € – 698,61 €
	Lanzetten	30,66 € – 45,99 €
	Einmalnadeln	291,27 € – 364,09 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Dapagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, \geq 10 Jahr



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, \geq 10 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dapagliflozin
- **Handelsname:** Forxiga
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-760)

Modul 1

(pdf 443,81 kB)

Modul 2

(pdf 428,77 kB)

Modul 3

(pdf 1,15 MB)

Modul 4A

(pdf 4,03 MB)

Modul 4A – Anhang 4-G

(pdf 1,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,39 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dapagliflozin (Forxiga®)

Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

- Humaninsulin + Metformin

b) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin:

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

Stand der Information: Januar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 605,41 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 25.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 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:

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

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dapagliflozin - 2021-12-15-D-760*). 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 beigelegt 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 wird am 25.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\) \(aufgehoben\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \(aufgehoben\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. April 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	05.04.2022
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	24.03.2022
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und diabetologie (DGKED) Forschergruppe Diabetes e.V. München	04.04.2022
Lilly Deutschland GmbH	04.04.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2022

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
AstraZeneca GmbH						
Frau Dr. Shekarriz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Laing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rohwedder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Engelking	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Mehlig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) Forschergruppe Diabetes e.V. München						
Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG)	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Neu (AGPD)	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Dr. Görgens	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Bocuk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	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 AstraZeneca GmbH

Datum	05. April 2022
Stellungnahme zu	Dapagliflozin/Forxiga® IQWiG-Bericht – Nr. 1313 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A21-167 Version 1.0 Stand: 10.03.2022 Veröffentlichung: 15. März 2022
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme</p> <p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.03.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®) Stellung. AstraZeneca als zuständiger pharmazeutischer Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Forxiga® auf Grundlage einer für die AstraZeneca AB erteilten Zulassung.</p> <p>Die Erstzulassung von Dapagliflozin, als erster selektiver Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitor, zur Behandlung von Erwachsenen mit T2DM erfolgte im Jahr 2012 in der Europäischen Union (EU). Im Jahr 2020 wurden die Indikationserweiterungen zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und im Jahr 2021 zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (<i>chronic kidney disease</i>, CKD) für Dapagliflozin erteilt. Schließlich hat die Europäische Kommission am 15.11.2021 ebenfalls die Zulassung von Dapagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) als Zulassungserweiterung im pädiatrischen Bereich erteilt.</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Forxiga® bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem T2DM in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung (1)</p> <ul style="list-style-type: none">– als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.– zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM.	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit finaler Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2021-B-046) wurden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) benannt (2):</p> <ul style="list-style-type: none">a) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin aufweisen<ul style="list-style-type: none">– Humaninsulinb) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren<ul style="list-style-type: none">– Humaninsulin + Metformin– Humaninsulin allein, bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikationc) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren<ul style="list-style-type: none">– Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin) <p>Im laufenden Verfahren nach Dossiereinreichung von Dapagliflozin wurde die zVT vom G-BA am 11.01.2022 angepasst und mittels Niederschrift zur Änderung der zVT (Vorgangsnummer 2021-B-440-z) schriftlich übermittelt (3). Demnach lautet die zVT wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben<ul style="list-style-type: none">– Humaninsulin + Metformin	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</p> <ul style="list-style-type: none">– Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT)) <p>In der Nutzenbewertung bewertet das IQWiG das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dapagliflozin:</p> <ul style="list-style-type: none">– für Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, gegenüber der zVT mit einem nicht belegten Zusatznutzen.– für Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, gegenüber der zVT mit einem nicht belegten Zusatznutzen. <p>In der Gesamtschau weicht das IQWiG somit von dem von AstraZeneca beanspruchten Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die gesamte Population ab.</p> <p>AstraZeneca nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ul style="list-style-type: none">– Einteilung der Patientenpopulationen und Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie– Akzeptanz des Evidenztransfers von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population mit T2DM zur Ableitung des Zusatznutzens– Kosten der Therapie für die GKV – Verbrauch / zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschreibung der Erkrankung und Zusammenfassung der vorliegenden Evidenz</p> <p>Der Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Die Mehrheit der Fälle sind dem Typ 1 (T1DM) (ca. 90 %) zuzuordnen, wobei jährlich auch immer mehr Kinder am Typ 2 erkranken (4). Innerhalb der letzten Jahrzehnte führte ein zunehmender Bewegungsmangel, häufig auch in Kombination mit einem verändertem Ernährungsverhalten (hyperkalorisch und stark zuckerhaltig), zu einem Anstieg von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter, was parallel mit einer Zunahme der T2DM-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen einherging.</p> <p>Das Leitsymptom des T2DM ist die Hyperglykämie – ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel. Die Manifestation der Erkrankung im frühen Kindesalter und die daraus resultierende langjährige, über mehrere Jahrzehnte andauernde, Krankheitsexposition ist mit einem im Krankheitsverlauf kontinuierlich steigenden Risiko für das Auftreten von Begleit- bzw. Folgeerkrankungen assoziiert (5, 6). Wie auch bei Erwachsenen mit T2DM treten bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM häufig Bluthochdruck oder eine Fettstoffwechselstörung (Dyslipidämie) auf. Aufgrund des frühen Krankheitsbeginns, der dementsprechend langen Krankheitsdauer und des schnelleren und aggressiveren Fortschreitens des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Erwachsenenpopulation, können frühzeitig, meist schon innerhalb der ersten fünf Jahre im Krankheitsverlauf, mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen wie z. B. Nephropathien, Retinopathien oder kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinsuffizienz) auftreten (7, 8). Das bestätigt auch eine australische Langzeitanalyse mit einer medianen Beobachtungsdauer von mehr als 20 Jahren, die 354 T2DM-PatientInnen mit einem Erkrankungsbeginn zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr einschloss.</p> <p>In dieser Studie war das Risiko für Diabeteskomplikationen, einschließlich (kardiovaskulärer) Mortalität, bei früh einsetzendem T2DM größer als bei T1DM. Bereits nach einer 2–5-jährigen Krankheitsdauer war das kardiovaskuläre</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risikoprofil bei T2DM im Jugend- oder frühem Erwachsenenalter deutlich ungünstiger als in einer vergleichbaren Population mit T1DM (9, 10).</p> <p>Seit der Zulassung von Insulin (11, 12) (einschließlich Insulin degludec (13) als Basalinsulin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) und Metformin (14) in den letzten Jahrzehnten wurden lediglich Liraglutid (15) und Dapagliflozin (1) in der jüngeren Vergangenheit für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Im Gegensatz zur adulten T2DM-Population mit einer sehr differenzierten Therapielandschaft, steht dem vulnerablen Patientenkollektiv der Kinder und Jugendlichen mit T2DM nur eine sehr begrenzte Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden im Dossier die Daten der Zulassungsstudie D1690C00017 zu Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM präsentiert (16). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin + <i>Standard of Care</i> (SoC) im Vergleich zu Placebo + SoC bei Kindern und Jugendlichen (≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) mit T2DM untersucht. SoC bildet dabei eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie ab, d. h. alle Studienteilnehmer mussten Metformin und/oder Insulin als stabile Dosierung einnehmen. Eine sich anschließende 28-wöchige OLE (<i>open label extension</i>)-Phase dient der Überwachung der Sicherheit bei der Behandlung mit Dapagliflozin.</p> <p>Im Rahmen der Zulassungsstudie D1690C00017 konnten unter Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC positive Effekte hinsichtlich des HbA1c (glykiertes Hämoglobin) beobachtet werden. Nach vier bzw. acht Wochen zeigte sich hinsichtlich der HbA1c-Senkung ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Dapagliflozin. Zudem zeichnet sich Dapagliflozin durch ein gutes Sicherheitsprofil bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM aus.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dapagliflozin aus der Zulassungsstudie D1690C00017 wird durch den von der Europäischen Arzneimittelagentur (<i>european medicines agency</i>, EMA) im Rahmen dieser Indikationserweiterung im pädiatrischen Bereich vorgenommenen Evidenztransfer gestützt (17-19). Die EMA stellte demnach fest, dass insbesondere auf Grundlage eines vergleichbaren Wirkmechanismus und Krankheitsbildes die Erkenntnisse aus den Studien bei Erwachsenen mit T2DM zur Wirksamkeit und zum Nutzen von Dapagliflozin auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragbar sind. Auf dieser Grundlage sind aus Sicht von AstraZeneca die grundlegenden Voraussetzungen für einen Evidenztransfer gemäß § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) im Rahmen der Nutzenbewertung erfüllt (20). Insbesondere ist hier der von der EMA bereits bestätigte vergleichbare Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (vergleichbares pharmakodynamisches / pharmakokinetisches Profil), ein vergleichbares Erkrankungsbild (Pathogenese), sowie die Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population zu nennen.</p> <p>AstraZeneca geht, unter besonderer Berücksichtigung des von der EMA im Rahmen dieser Kinderzulassung vorgenommenen Evidenztransfers, davon aus, dass die Erkenntnisse aus den Studien mit Erwachsenen mit T2DM zur Wirksamkeit und zum Nutzen bzw. Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Kinder und Jugendliche mit T2DM übertragbar sind.</p> <p>Dies wird auch durch den in der vorliegenden Studie D1690C00017 untersuchten Effekt einer HbA1c-Senkung sowie den in der DECLARE-TIMI 58-Studie bestätigten (in der Studie D1690C00017 jedoch nicht untersuchten) kardio- und renoprotektiven Effekt von Dapagliflozin gestützt. Im Jahr 2019 wurde ein Zusatznutzen von Dapagliflozin auf Basis der Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58-Studie durch den G-BA anerkannt. Im Rahmen der DECLARE-TIMI 58-Studie konnte neben einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA1c auch die Reduktion von kardiovaskulären und</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
renalen Folgekomplikationen gezeigt werden. Die Senkung des HbA1c ist ihrerseits als klinisch valides Surrogat für die Senkung der Häufigkeit von mikrovaskulären Folgekomplikationen der Erkrankung anzusehen (21-25). In der vorliegenden Studie D1690C00017 zu Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM konnten unter Dapagliflozin + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC positive Effekte hinsichtlich des HbA1c beobachtet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca

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. 6, Zeile 22 ff	<p>Anmerkung: <i>Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie D1690C00017 nicht umgesetzt</i></p> <p>Position des IQWiG: <i>„[...] Der pU legt für die Studie D1690C00017 keine Auswertungen für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vor. Stattdessen bearbeitet der pU in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet.[...]</i></p> <p><i>Unabhängig von der fehlenden Aufteilung in die Patientenpopulationen, entspricht die in der Studie D1690C00017 durchgeführte Behandlung für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht den festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die 2 Patientenpopulationen des G-BA. So erhielten 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Eine Monotherapie mit Metformin ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet.</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Außerdem wäre bei einem mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % zu Studienbeginn bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). [...]“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Eine Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche mit T2DM und eine darauf aufbauende Ableitung unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapien erscheint vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungspraxis der pädiatrischen Patientenpopulation in Deutschland nicht zielführend.</p> <p>Gemäß den relevanten Leitlinien für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen sollen diese zunächst im Rahmen eines Adipositas-Programms zu einem optimierten Ernährungsverhalten geschult sowie zu mehr körperlicher Aktivität angehalten werden. Insofern diese nicht-medikamentösen Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg führen, soll bei metabolisch stabilen PatientInnen mit Metformin, als Mittel der ersten Wahl, als initiale medikamentöse Therapie begonnen werden (4, 26-29).</p> <p>In den Leitlinien der ISPAD (<i>International Society of Paediatric and Adolescent Diabetes</i>), der <i>Australasian Paediatric Endocrine Group</i></p>	<p>Die derzeit vorhandene Evidenz zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ist insgesamt limitiert. Berücksichtigt wurden drei Leitlinien, darunter sind eine Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), eine Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) und eine Leitlinie der Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG) zu nennen. Den Empfehlungen zufolge stellt Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Neben Metformin wird in den Leitlinien Insulin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie oder bei schwerer Hyperglykämie in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung empfohlen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Empfehlungen wird demzufolge bei Insulin-naiven Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren bei unzureichender Blutzuckerkontrolle gemäß Patientenpopulation a) die Kombination aus Humaninsulin mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>sowie der ADA (<i>American Diabetes Association</i>) ist ein Schwellenwert des HbA1c-Wertes von bis zu 8,5 % zur Therapieinitiierung mit Metformin festgelegt. Gemäß der S3-Leitlinie der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) und AGPD (Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie) aus dem Jahr 2015 ist es bis zu einem HbA1c-Wert von < 9 % ausreichend, Metformin als Erstlinientherapie einzusetzen (4). Die Therapieempfehlungen der im Jahr 2020 aktualisierten S1-Leitlinie gehen mit denen der S3-Leitlinie einher (29). Diesen Schwellenwerten steht die Aussage des IQWiG in der Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber, wonach bei PatientInnen in der Studie D1690C00017 bereits bei einem HbA1c-Wert von 8,1 % zu Studienbeginn eine Therapieeskalation, z. B. auch durch Hinzunahme von Insulin, angezeigt gewesen wäre. Aus Sicht von AstraZeneca ist jedoch, gemäß den Empfehlungen verschiedener aktueller Leitlinien eine Behandlung sowohl mit Metformin als auch Insulin im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als Standard anzusehen.</p> <p>Zudem zeigt eine Auswertung der Daten zur TODAY (<i>Treatment options for type 2 diabetes in adolescent and youth</i>)-Studie mit pädiatrischen PatientInnen mit kürzlich diagnostiziertem T2DM (mediane Krankheitsdauer von ca. 2 Monaten), dass mehr als die Hälfte der eingeschlossenen PatientInnen mit Metformin allein, 12 % mit Insulin und ca. 25 % mit einer Kombination von Metformin und Insulin erfolgreich behandelt wurden (30). Metformin als Monotherapie führte dabei bei einem Großteil der PatientInnen zu</p>	<p>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.</p> <p>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. Demzufolge wird davon ausgegangen, dass nur ein geringer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine persistierende Metformin-Unverträglichkeit selbst in geringeren Dosierungen aufweist.</p> <p>Insgesamt wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder eine dauerhafte Unverträglichkeit aufweist. Daher wird von einer separaten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>einer dauerhaften Kontrolle des Blutzuckerspiegels (22). Zudem konnte bei einem Teil der PatientInnen in dieser Studie, der anfänglich mit Metformin behandelt wurde, gezeigt werden, dass bei zusätzlicher Gabe von Insulin aufgrund eines steigenden HbA1c-Wertes im Verlauf der Erkrankung, diese im Nachgang häufig wieder abgesetzt werden konnte.</p> <p>Auch in der Studie D1690C00017 erhielt ein Großteil der PatientInnen zu Studienbeginn eine Behandlung mit Metformin (47,2 %), alle weiteren PatientInnen wurden mit Insulin allein oder einer Kombinationstherapie aus Metformin + Insulin behandelt. Sofern es in der Studie unter der Therapie zu einer anhaltenden Hyperglykämie kam, wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert (16). Dies entspricht den aktuell gültigen Empfehlungen der S1- und S3-Leitlinie (4, 29).</p> <p>Gemäß S3-Leitlinie wird eine initiale Insulintherapie primär bei einem initialen HbA1c-Wert $\geq 9\%$ oder spontaner Hyperglykämie (Blutzuckerspiegel ≥ 250 mg/dl) und bei Zeichen des absoluten Insulinmangels (Ketonurie, Ketoazidose) empfohlen (4). In allen anderen Fällen wird Metformin als Mittel der ersten Wahl empfohlen. In der Studie D1690C00017 lag der mittlere HbA1c für die bewertungsrelevante Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren mit T2DM bei 7,91 % (siehe Tabelle 1). Die Kombinationstherapie aus Metformin und Insulin, sofern keine Metformin-Unverträglichkeit besteht, ist ebenso Teil des</p>	<p>Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeit abgesehen.</p> <p>In der antidiabetischen Therapiesituation bei Insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten in der Patientenpopulation b), die trotz Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, wird die Eskalation der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.</p> <p>Zu dem GLP-1-RA Liraglutid, der seit August 2019 zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen ist, findet sich in den aktuellen Leitlinien keine ausdrückliche Empfehlung für eine Anwendung mit Liraglutid, so dass derzeit Liraglutid zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Therapieregimes. Erst bei auftretenden Diabetischen Ketoazidosen (DKA) oder des hyperglykämischen hyperosmolaren Syndroms (HHS) soll die Insulintherapie intensiviert werden. Laut Leitlinie der ADA kann bei Nichterreichen des langfristigen glykämischen Zielkorridors auch Liraglutid als pharmakologische Therapieoption in Betracht gezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus Sicht von AstraZeneca somit folgende Aussagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Auswahl antidiabetischer Medikation für die Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist auf Metformin und/oder Insulin sowie Liraglutid beschränkt. 2. Der in aktuellen Therapieleitlinien beschriebene Behandlungs-Algorithmus entspricht einem patientenindividuellen Therapieansatz mit den zuvor genannten medikamentösen Behandlungsoptionen und spiegelt die medikamentöse Versorgungssituation der Kinder und Jugendlichen mit T2DM in Deutschland wider. 3. Metformin wird in den Leitlinien in der Regel als Mittel der ersten Wahl empfohlen. 	<p>einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>Entsprechend des Anwendungsgebietes von Dapagliflozin sollte bei Kindern und Jugendlichen, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, eine Intensivierung der Therapie erfolgen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher bei Insulin-naiven Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin und Humaninsulin bestimmt. Bei Insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten, die trotz Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, wurde die Eskalation der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>4. Eine Eskalation der Insulintherapie wird nicht regelhaft empfohlen und ist insbesondere bei langfristig erhöhten Blutzuckerspiegeln (HbA1c-Wert $\geq 9\%$) oder spontaner Hyperglykämie (Blutzuckerspiegel ≥ 250 mg/dl) und bei Zeichen des absoluten Insulinmangels (Ketonurie, Ketoazidose) empfohlen.</p> <p>Entsprechend ist aus Sicht von AstraZeneca die im Rahmen der Studie D1690C00017 eingesetzte Hintergrundmedikation bestehend aus Metformin und/oder Insulin als adäquate Begleitbehandlung zu bewerten, die im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM steht.</p> <p>Aufgrund des patientenindividuellen Therapieansatzes ist die Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive oder Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche nicht zielführend, und die Studie D1690C00017 auf Basis der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Die Umsetzung der antidiabetischen Behandlung in Form von Metformin allein oder in Kombination mit Insulin in der Zulassungsstudie D1690C00017 entspricht der deutschen Versorgungspraxis zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM und damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Insulintherapie (Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Diese Therapieeskalation wäre bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie D1690C00017 angezeigt und prinzipiell möglich gewesen, da hier ein mittlerer HbA1c-Wert von ca. 8,1 % zu Studienbeginn vorlag. Im Vergleichsarm der Studie D1690C00017 erhielten jedoch 58 % der Patientinnen und Patienten eine Metformin-Monotherapie und es wurde keine Therapieeskalation durchgeführt. Folglich wurde in der Studie D1690C00017 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.</p> <p>Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Gesamtpopulation und unterteilt nicht in die beiden vom G-BA festgelegten Patientengruppen. Eine Zuordnung der Kinder und Jugendlichen in die vorgegebenen Patientengruppen kann nicht vorgenommen werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist für beide Patientengruppen eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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)
		jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie D1690C00017 nicht möglich.

Stellungnehmer: AstraZeneca

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. 7, Zeile 15 ff	<p>Anmerkung</p> <p><i>Akzeptanz des Evidenztransfers von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population mit T2DM zur Ableitung des Zusatznutzens</i></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„[...] Ergebnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 können nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragen werden, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen besteht. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM behandelt, die mindestens 40 Jahre alt waren und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen.</i></p> <p><i>Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen. Vor diesem Hintergrund sind auch die PK/PD-Daten aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017, die der pU als Beleg für die Vergleichbarkeit anführt, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant. Zusätzlich bestehen grundsätzliche Einwände gegen die Relevanz von Ergebnissen aus der Studie DECLARE-TIMI 58 für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin.</i></p> <p><i>Die Übertragung von Ergebnissen für die Nutzenbewertung von einer Fragestellung auf eine andere kann nur erfolgen, wenn Ergebnisse vorliegen, die für die Ausgangsfragestellung relevant sind. Da die Studie DECLARE-TIMI 58 aufgrund fehlender Umsetzung der aktuellen</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des T2DM bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, kann auch kein Evidenztransfer auf die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM erfolgen. [...]“</i></p> <p>Position von AstraZeneca:</p> <p>Im pädiatrischen Bereich der Arzneimittelzulassung stellt die Rekrutierung von geeigneten PatientInnen sowie die Durchführung der Studien, neben der Berücksichtigung der ethischen Aspekte, eine große Herausforderung dar. Das pädiatrische Patientenkollektiv in der Altersspanne der 10 – 17 Jährigen, d. h. in der (Früh-)Adoleszenz und vor allem während der Pubertät, eng verbunden mit hormonellen Veränderungen im Körper, ist zudem ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, was die Rekrutierung für klinische Studien z. T zusätzlich erschwert.</p> <p>Wie im § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV beschrieben, kann sich eines Evidenztransfers zur Übertragung vorhandener Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes, die in Studien mit Erwachsenen untersucht und erfasst wurde, auf Kinder und Jugendliche, bedient werden. Im Zulassungsverfahren von Dapagliflozin hat die EMA die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von erwachsenen PatientInnen mit T2DM auf die pädiatrische Population herangezogen und ein positives Nutzen-/ Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin festgestellt.</p>	<p>Es besteht keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen und den Erwachsenen, sodass die Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58 Studie nicht auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 übertragen werden können. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde der Effekt von Dapagliflozin gegenüber der Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko untersucht. Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 besteht ein hohes kardiovaskuläres Risiko nur in Ausnahmefällen, weshalb eine Übertragbarkeit der Ergebnisse als nicht sachgerecht angesehen wird. Des Weiteren sind die Daten zum pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Profil von Dapagliflozin aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Gemäß AM-NutzenV ist die Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche möglich und kann im Zuge der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA akzeptiert werden. Dabei sind insbesondere die Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Kindern hinsichtlich des Erkrankungsbildes (A), ein vergleichbarer Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (B) sowie die Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit (C) Kriterien für einen Evidenztransfer. Dies trifft aus Sicht von AstraZeneca für Dapagliflozin bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM aus folgenden Gründen zu:</p> <p>A) Vergleichbares Erkrankungsbild: Im Modul 3 des Nutzendossiers wurde beschrieben, dass der T2DM sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel gekennzeichnet ist, der ursächlich infolge einer gesteigerten Insulinresistenz der Körperzellen in Verbindung mit einer, durch das Erschöpfen der insulinproduzierenden Betazellen, unzureichenden Insulinsekretion entsteht. Somit ist die Pathogenese des T2DM bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit jener im Erwachsenenalter. Eine Manifestation der Hyperglykämie und somit des T2DM kann während des oft jahrzehntelangen Verlaufs der Erkrankung zu zahlreichen vaskulären Funktionsstörungen führen, wobei diese vor allem die Nieren, das Herz und die Augen betreffen.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Eine Korrelation zwischen unzureichender metabolischer Kontrolle (beurteilt anhand des HbA1c) und mikrovaskulären Folgekomplikationen (erhöhtes Risiko für Retinopathien und Albuminurien), insbesondere bei T2DM mit früher Manifestation (<i>„early-onset type-2 diabetes“</i>), sowie bei Erwachsenen, ist durch zahlreiche Studien belegt (9, 23-25, 31). Ferner zeigte eine Studie der <i>UK Prospective Diabetes Study Group</i> (UKPDS) mit erwachsenen Diabetes-PatientInnen, dass die Senkung des Blutzuckerspiegels zu einer Reduzierung der mikrovaskulären Komplikationen führt (32).</p> <p>Eine Studie von Gu et al. (2018) mit erwachsenen T2DM-PatientInnen mit Herzinsuffizienz (HF) belegt, dass ein höherer HbA1c mit einer erhöhten Gesamt mortalität sowie mit einem Anstieg der HF-bedingten Hospitalisierung assoziiert ist (33).</p> <p>In der Nutzenbewertung von Dapagliflozin für die Behandlung des T2DM bei Erwachsenen bildeten die Ergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58, welche die langfristigen positiven Effekte von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre und renale Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte belegen, für den G-BA die Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen PatientInnen mit T2DM (34). Im Einklang mit der DECLARE-TIMI 58-Studie war der HbA1c-senkende Effekt von Dapagliflozin über die relevanten Zulassungsstudien bei Erwachsenen mit T2DM hinweg konsistent sowie klinisch relevant und erwies sich auch über längere Beobachtungszeiträume als nachhaltig (35). Aufgrund der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>gleichgerichteten Ergebnisse zwischen den Studien bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen ist davon auszugehen, dass die bei Erwachsenen gezeigten Effekte auf die hier vorliegende Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen übertragbar sind. Aufgrund fehlender Langzeitdaten kann dieser Behandlungsvorteil zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifiziert werden.</p> <p>Die glykämische Kontrolle, gemessen anhand des HbA1c, bei der Behandlung des T2DM ist jedoch gleichermaßen bei Kindern und Jugendlichen eine wichtige Stellschraube und als prognostisch relevant anzuerkennen, um langfristig das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Folgeerkrankungen zu reduzieren.</p> <p>Demnach kann bei der Betrachtung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen von einer vergleichbaren Pathogenese und einem vergleichbaren Erkrankungsverlauf und Langzeitrisiko ausgegangen werden. Insbesondere die frühe Krankheitsexposition der pädiatrischen PatientInnen, und das damit verbundene erhöhte Risiko für die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, untermauert die Relevanz der bereits bei erwachsenen T2DM-PatientInnen nachgewiesenen Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Komplikationen unter Behandlung mit Dapagliflozin (36).</p> <p>AstraZeneca ist der Ansicht, dass diese Vorteile auf die pädiatrische Population übertragbar sind.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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) Vergleichbarer Wirkmechanismus: Im Modul 2 des Dossiers ist dargelegt, das Dapagliflozin als SGLT-2-Inhibitor bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen vergleichbaren Wirkmechanismus aufweist wie bei Erwachsenen. Die antihyperglykämische Wirkung von Dapagliflozin basiert auf der hochselektiven und reversiblen Inhibition von SGLT-2. Dadurch erfolgt eine spezifische Hemmung der SGLT-2 vermittelten Resorption von Glukose zurück in den Blutkreislauf, was zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose über den Urin führt. Infolgedessen werden sowohl der Nüchtern-Blutzucker als auch das HbA1c signifikant reduziert. Der vergleichbare Wirkmechanismus wird insbesondere auch durch Daten zu Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) gestützt, die AstraZeneca im Zulassungsverfahren bei der EMA vorgelegt hat. Auf dieser Grundlage hat auch die EMA eine Extrapolation der Wirksamkeit von erwachsenen PatientInnen mit T2DM auf die pädiatrische Population bestätigt und ein positives Nutzen-/ Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin festgestellt.</p> <p>Das klinische Studienprogramm für die Anwendung von Dapagliflozin in der pädiatrischen Population basiert auf den folgenden zwei Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • D1690C00016 (MB102-091): „A Randomized, Multi-center, Parallel Group, Single dose, Pharmacokinetics and 	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Pharmacodynamics Study of Dapagliflozin in Children and Adolescents Aged 10 to 17 Years With Type 2 Diabetes Mellitus.”</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • D1690C00017 (MB102-138): <i>“A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28-Week Long-Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Patients Aged 10 to 24 Years.”</i> <p>Die EMA stellt in ihrem Bewertungsbericht auf Grundlage der PK/PD-Analysen aus den zuvor genannten Studien die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf die pädiatrische Population fest. Für die PK/PD-Analyse, welche die Grundlage des Evidenztransfers bildete, wurden neben den PK-Daten der Studie D1690C00016 zusätzlich PK-Daten aus der Studie D1690C00017 sowie weiteren Dapagliflozin-Studien herangezogen. Insgesamt wurden 8.347 Dapagliflozin-Plasmakonzentrationen von 1.311 StudienteilnehmerInnen für die Analyse verwendet.</p> <p>Bei der Studie D1690C00016 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-1-Studie, die insgesamt 24 StudienteilnehmerInnen im Alter von 10 – 17 Jahren mit T2DM, einschloss. Die Auswertungen der Studienergebnisse zeigen, dass Dapagliflozin nach oraler Verabreichung schnell, mit einer medianen Zeit bis zur maximalen</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Plasmakonzentration von $c_{max} \sim 1,5$ h, resorbiert wurde. Die Halbwertszeit von Dapagliflozin betrug im untersuchten Dosisbereich ca. 10 – 14 h (37). PK/PD-Analysen bei Erwachsenen mit T2DM haben gezeigt, dass Dapagliflozin nach oraler Verabreichung ebenso schnell resorbiert ($c_{max} \sim 2$ h) wurde und die Halbwertszeit bei einer Dosierung von 10 mg 12,9 h betrug. Damit ist das PK/PD-Profil von Dapagliflozin in dieser pädiatrischen Population mit dem von Erwachsenen mit T2DM vergleichbar (38).</p> <p>Die in der Studie D1690C00016 gesammelten Ergebnisse zur PK/PD bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren, die dieselbe Effektrichtung haben wie die von Erwachsenen, waren zudem ausschlaggebend dafür, dass in der Studie D1690C00017 eine identische Dosierung von 10 mg als einmal tägliche orale Gabe gewählt wurde (39), welche auch bei erwachsenen PatientInnen mit T2DM zugelassen ist.</p> <p>Zusammenfassend ist auf Grundlage der PK/PD-Daten aus Sicht der EMA die Übertragbarkeit der Wirksamkeit sowie ein vergleichbarer Wirkmechanismus von Dapagliflozin bei erwachsenen PatientInnen mit T2DM und Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren mit T2DM gegeben.</p> <p>C) Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit: Zusätzlich zu den Aussagen der EMA, die im Rahmen der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Indikationserweiterung von Dapagliflozin die Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf die pädiatrische Population bestätigt hat, wurden im Dossier zu Dapagliflozin für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen für die Übertragbarkeit der Daten zur Wirksamkeit auch die Ergebnisse aus der DECLARE-TIMI 58-Studie herangezogen. Im Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2019 wurde Dapagliflozin vom G-BA für die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit T2DM mit hohem CV-Risiko gegenüber der festgelegten zVT ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen. Dazu wurde die gesamte Studienpopulation der DECLARE-TIMI 58-Studie herangezogen.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren mit T2DM hat das IQWiG die Eignung der Studie DECLARE-TIMI 58 bzw. die fehlende Ähnlichkeit zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population kritisiert.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca sind die Patientencharakteristika der Studien DECLARE-TIMI 58 und der Studie D1690C00017 zwar in einigen Punkten unterschiedlich (z. B. Geschlechtsverteilung), jedoch zeigen sich auch relevante Ähnlichkeiten hinsichtlich Charakteristika der Grunderkrankung (vgl. HbA1c-Wert zu Baseline) sowie weiterer Baseline-Charakteristika (BMI und Blutdruck) (siehe Tabelle 1).</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Tabelle 1: Vergleich der Baseline-Charakteristika in den Studien D1690C00017 und DECLARE-TIMI 58</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Allgemeine Charakteristika</th> <th>D1690C00017 (N = 53)</th> <th>DECLARE-TIMI 58 (N = 17.160)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Alter (Jahre)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>14,50 (2,1)</td> <td>63,9 (6,82)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>21 (39,6)</td> <td>10.738 (62,6)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>32 (60,4)</td> <td>6.422 (37,4)</td> </tr> <tr> <th>Allgemeine Charakteristika</th> <th>D1690C00017 (N = 53)</th> <th>DECLARE-TIMI 58 (N = 17.160)</th> </tr> <tr> <td colspan="3">BMI (kg/m²)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>32,1 (8,7)</td> <td>32,05 (6,028)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">HbA1c zu Baseline</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>7,91 (1,42)</td> <td>8,29 (1,205)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Diastolischer Blutdruck (mmHg)</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td><u>Dapagliflozin + SoC^a</u> 73,4 (8,8) <u>Placebo + SoC^a</u> 75,8 (7,6)</td> <td>78,0 (9,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Allgemeine Charakteristika	D1690C00017 (N = 53)	DECLARE-TIMI 58 (N = 17.160)	Alter (Jahre)			MW (SD)	14,50 (2,1)	63,9 (6,82)	Geschlecht, n (%)			Männlich	21 (39,6)	10.738 (62,6)	Weiblich	32 (60,4)	6.422 (37,4)	Allgemeine Charakteristika	D1690C00017 (N = 53)	DECLARE-TIMI 58 (N = 17.160)	BMI (kg/m²)			MW (SD)	32,1 (8,7)	32,05 (6,028)	HbA1c zu Baseline			MW (SD)	7,91 (1,42)	8,29 (1,205)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)			MW (SD)	<u>Dapagliflozin + SoC^a</u> 73,4 (8,8) <u>Placebo + SoC^a</u> 75,8 (7,6)	78,0 (9,1)	
Allgemeine Charakteristika	D1690C00017 (N = 53)	DECLARE-TIMI 58 (N = 17.160)																																							
Alter (Jahre)																																									
MW (SD)	14,50 (2,1)	63,9 (6,82)																																							
Geschlecht, n (%)																																									
Männlich	21 (39,6)	10.738 (62,6)																																							
Weiblich	32 (60,4)	6.422 (37,4)																																							
Allgemeine Charakteristika	D1690C00017 (N = 53)	DECLARE-TIMI 58 (N = 17.160)																																							
BMI (kg/m²)																																									
MW (SD)	32,1 (8,7)	32,05 (6,028)																																							
HbA1c zu Baseline																																									
MW (SD)	7,91 (1,42)	8,29 (1,205)																																							
Diastolischer Blutdruck (mmHg)																																									
MW (SD)	<u>Dapagliflozin + SoC^a</u> 73,4 (8,8) <u>Placebo + SoC^a</u> 75,8 (7,6)	78,0 (9,1)																																							

a: Dargestellt sind die Daten der Gesamtpopulation (PatientInnen im Alter von ≥ 10 Jahre und < 25 Jahre) der Studie D1690C00017.

Quelle: (16, 40, 41)

Sowohl der BMI, einer der Risikofaktoren für T2DM, sowie insbesondere auch der HbA1c-Wert zu Baseline als wichtigster diagnostischer Marker sowie Referenzwert zur Beurteilung des blutzuckersenkenden Effekts von Antidiabetika, waren in beiden Populationen vergleichbar. Zudem zeigten sich auch beim diastolischen Blutdruck vergleichbare Werte zwischen erwachsenen PatientInnen mit T2DM und der pädiatrischen Population mit T2DM.

Weiterhin wurden bei einem Großteil der PatientInnen der DECLARE-TIMI 58-Studie die für die pädiatrische Patientenpopulation ebenfalls zugelassenen Substanzen Metformin und / oder Insulin als diabetische Hintergrundtherapie eingesetzt - die erwachsenen Studienteilnehmer in DECLARE-TIMI 58 erhielten zu einem großen Anteil Metformin (82,0 %) sowie Insulin (40,9 %), wobei auch Kombinationstherapien möglich waren (40).

Auch wenn bei den Kindern und Jugendlichen der Zulassungsstudie D1690C00017 noch keine wesentlichen Vor- oder Begleiterkrankungen vorlagen, besteht für dieses Patientenkollektiv perspektivisch ein mindestens vergleichbares kardiovaskuläres Langzeitrisiko. Bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM ist aufgrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes von einem ähnlichen, teils sogar progressiveren Krankheitsverlauf auszugehen. Dabei spielt das frühzeitige Einsetzen der Erkrankung bzw. die deutlich längere Krankheitsexposition der jungen Patientenpopulation hinsichtlich der Entwicklung von diabetesassoziierten Folgeerkrankungen eine besondere Rolle. Ähnlich wie bei Erwachsenen mit T2DM treten bei Kindern und Jugendlichen nach Erstmanifestation der Erkrankung in vergleichbarer Weise Begleiterkrankungen wie Adipositas, Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen auf, meist schon innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose, wodurch das Langzeitrisiko für mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>zusätzlich begünstigt bzw. erhöht wird (42). Bestätigt wird dies durch eine Auswertung der Daten der TODAY-Studie, die zeigen, dass bereits bei jungen T2DM-PatientInnen Anomalien wie z. B. eine erhöhte linksventrikuläre (LV) Wanddicke, eine abnorme LV-Struktur sowie eine erhöhte arterielle Steifigkeit der Aorta beobachtet wurden, die eindeutige Vorzeichen einer beginnenden Herzerkrankung sind (43).</p> <p>Zudem zeigen Langzeitdaten der TODAY-Studie, dass als häufigste Spätfolgen des juvenilen T2DM arterielle Hypertension in 50 % der PatientInnen nach 10 Jahren eintraten sowie die Inzidenz für mikrovaskuläre Erkrankungen (Retino-/ Nephro-/ Neuropathie) bei 50 % nach 9 Jahren und bei 80 % nach 15 Jahren lag (44).</p> <p>Diese Daten unterstreichen die Aussage eines mindestens vergleichbaren Risikos für das Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren und Folgekomplikationen von Kindern und Jugendlichen mit dem Fortschreiten der Erkrankung in das Erwachsenenalter. So treten bei einem signifikanten Anteil von T2DM-PatientInnen, deren Krankheit im Jugendalter begonnen hat, bereits im Alter von 40 Jahren Ereignisse wie z. B. die koronare Herzkrankheit (12,6 %), Schlaganfälle (4,3 %) oder sogar Tod (11,0 %) auf, die perspektivisch die Lebensdauer negativ beeinflussen können. Somit sind die genannten mikro- und makrovaskulären Anomalien und die daraus resultierenden Folgeerkrankungen in der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>pädiatrischen und adulten T2DM-Population vergleichbar, sie treten lediglich in anderen Altersdekaden auf.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca kann auf Grundlage des zuvor beschriebenen, vergleichbaren Krankheitsbildes und der Pathogenese bei erwachsenen Patienten und Kindern und Jugendlichen mit T2DM von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Dapagliflozin ausgegangen werden. Insbesondere die frühe Krankheitsexposition der pädiatrischen PatientInnen, und das damit verbundene erhöhte Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen, sind hier im Kontext der bereits bei erwachsenen T2DM-PatientInnen nachgewiesenen Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Komplikationen unter Behandlung mit Dapagliflozin zu nennen (36).</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die in der Studie DECLARE-TIMI 58 gezeigten langfristigen positiven Effekte von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre und renale Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, die auch der G-BA als Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens bei erwachsenen PatientInnen mit T2DM herangezogen hat, auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Bestätigt wurde die Übertragbarkeit der Evidenz von erwachsenen PatientInnen mit T2DM auf die pädiatrische Population durch die EMA, die gleichzeitig ein positives Nutzen-/Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin festgestellt hat.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer gemäß AM-NutzenV, insbesondere ein vergleichbares Erkrankungsbild, ein vergleichbarer Wirkmechanismus, sowie die Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Erwachsenen mit T2DM auf die Kinder und Jugendlichen erfüllt. Auch die EMA hat die Übertragbarkeit der Evidenz von erwachsenen PatientInnen mit T2DM auf die pädiatrische Population bestätigt und ein positives Nutzen-/ Risiko-Verhältnis zugunsten von Dapagliflozin festgestellt.</p> <p>Auf dieser Grundlage wird für Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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. 22, Zeile 9 ff und Zeile 34 ff	<p>Anmerkung</p> <p><i>Kosten der Therapie für die GKV – Verbrauch / zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„[...] Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Mädchen (51,3 kg) und Jungen (56,7 kg) im Alter von 10 bis 18 Jahren nach der IQWiG-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Insulin degludec aus dem Jahr 2015 [26] zugrunde, in der ein gewichteter Durchschnitt auf Basis der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2013 berechnet wurde. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 verfügbar.</i></p> <p><i>Wenn man die Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde legt und eine Spanne für das Körpergewicht berücksichtigt (Untergrenze: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 10 bis unter 11 Jahre; Obergrenze: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahre) ergibt sich in der Untergrenze ein niedrigerer und in der Obergrenze ein höherer Verbrauch. [...]“</i></p> <p><i>„[...] Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden. [...]“</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Position von AstraZeneca:</p> <p>Es ergeben sich keine Änderungen für die Kostenberechnungen von Dapagliflozin und Metformin, da diese gewichtsunabhängig erfolgen. Für die gewichtsbasierte Neuberechnung des Verbrauchs von Humaninsulin werden Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 herangezogen und als untere Spanne das durchschnittliche Gewicht der Altersgruppe 10 bis unter 11 Jahre von 37,6 kg und als obere Spanne das durchschnittliche Gewicht der Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahre von 67,0 kg berücksichtigt (siehe Tabelle 2) (46).</p> <p>Tabelle 2: Berechnung des Jahresverbrauches von Humaninsulin</p> <table border="1" data-bbox="327 963 1178 1353"> <thead> <tr> <th></th> <th>Untere Spanne</th> <th>Obere Spanne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Verbrauch pro kg KG/Tag</td> <td>0,7 I. E.*37,6 kg = 26,3 I. E.</td> <td>2,0 I. E.*67,0 kg = 134,0 I.E.</td> </tr> <tr> <td>Jahresverbrauch</td> <td>365*26,32 I. E. = 9.606,8 I. E.</td> <td>365*134,0 I. E. = 48.910,0 I. E.</td> </tr> <tr> <td>Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarfs von 40 - 60 %</td> <td>9.606,8 I. E.*40 % = 3.842,7 I. E.</td> <td>48.910,0 I. E. * 60 % = 29.346 I. E.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (47)</p>		Untere Spanne	Obere Spanne	Verbrauch pro kg KG/Tag	0,7 I. E.*37,6 kg = 26,3 I. E.	2,0 I. E.*67,0 kg = 134,0 I.E.	Jahresverbrauch	365*26,32 I. E. = 9.606,8 I. E.	365*134,0 I. E. = 48.910,0 I. E.	Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarfs von 40 - 60 %	9.606,8 I. E.*40 % = 3.842,7 I. E.	48.910,0 I. E. * 60 % = 29.346 I. E.	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 37,6 kg für 10-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen.</p> <p>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.</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 § 130 a 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.</p>
	Untere Spanne	Obere Spanne												
Verbrauch pro kg KG/Tag	0,7 I. E.*37,6 kg = 26,3 I. E.	2,0 I. E.*67,0 kg = 134,0 I.E.												
Jahresverbrauch	365*26,32 I. E. = 9.606,8 I. E.	365*134,0 I. E. = 48.910,0 I. E.												
Berücksichtigung des basalen Stoffwechselbedarfs von 40 - 60 %	9.606,8 I. E.*40 % = 3.842,7 I. E.	48.910,0 I. E. * 60 % = 29.346 I. E.												

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Unter Berücksichtigung der Packungsgrößen ergibt sich folglich ein Jahresverbrauch an Packungen für Humaninsulin von 3,2 – 16,3 sowie von 1,3 – 9,8 Packungen im Falle einer ICT.</p> <p>Im Dossier von Dapagliflozin im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden bereits die zusätzlichen GKV-Leistungen für Einwegnadeln, Blutzuckerteststreifen sowie Lanzetten für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Kostenberechnung berücksichtigt.</p> <p>Im Folgenden werden für die Humaninsulintherapie weitere GKV-Leistungen in Form eines Blutzuckermessgerätes, Stechhilfe und Applikationshilfe (Insulin-Pen) in die Kostenberechnung eingeschlossen.</p> <p>Für die ordnungsgemäße Durchführung einer Blutzuckermessung sind als weitere Hilfsmittel ein Blutzuckermessgerät und eine Stechhilfe notwendig. Zusätzlich wird eine entsprechende Applikationshilfe (Insulin-Pen) bei einer Humaninsulintherapie benötigt. Ausgehend von einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von vier Jahren werden die Anschaffungskosten gleichmäßig über einen Zeitraum von vier Jahren abgeschrieben. Alle genannten Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis gelistet und gehören zur Leistungspflicht der GKV.</p> <p>Die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3 zusammengefasst:</p>	<p>Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p> <p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>Tabelle 3: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit</i></p> <table border="1" data-bbox="331 619 1184 842"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th> <th>Kosten pro Leistung in Euro^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blutzuckermessgerät</td> <td>12,00^b</td> </tr> <tr> <td>Stechhilfe</td> <td>8,45^c</td> </tr> <tr> <td>Insulin-Pen</td> <td>47,09^d</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die Angaben zu den entsprechenden Kosten wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe[®] entnommen (Stand: 15.10.2021) b: Kosten für Anschaffung, durchschnittliche Nutzung über 4 Jahre mit entsprechenden zu berücksichtigenden jährlichen Kosten von 3,00 € c: Kosten für Anschaffung, durchschnittliche Nutzung über 4 Jahre mit entsprechenden zu berücksichtigenden jährlichen Kosten von 2,11 € d: Kosten für Anschaffung, durchschnittliche Nutzung über 4 Jahre mit entsprechenden zu berücksichtigenden jährlichen Kosten von 11,77 € Quelle: (47, 48)</p> <p>Unter Berücksichtigung der gewichtsbasierten Neuberechnung des Verbrauchs von Humaninsulin auf Basis des Mikrozensus von 2017 sowie den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Form eines Blutzuckermessgerätes, einer Stechhilfe und Applikationshilfe (Insulin-Pen) im Zuge einer Humaninsulintherapie ergeben sich die</p>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a	Blutzuckermessgerät	12,00 ^b	Stechhilfe	8,45 ^c	Insulin-Pen	47,09 ^d	<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>
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a									
Blutzuckermessgerät	12,00 ^b									
Stechhilfe	8,45 ^c									
Insulin-Pen	47,09 ^d									

Stellungnehmer: AstraZeneca

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>folgenden Arzneimittelkosten sowie Jahrestherapiekosten (Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Arzneimittelkosten sowie Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>zVT</th> <th>Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Humaninsulin^a</td> <td>261,66 € – 1.332,15 €</td> <td>493,89 € – 1.922,26 €</td> </tr> <tr> <td>ggf. + Metformin^b</td> <td>16,68 € – 66,71 €</td> <td>16,68 € – 66,71</td> </tr> <tr> <td>Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin^a)</td> <td>261,66 € – 1.332,15 €</td> <td>493,89 € – 1.922,26 €</td> </tr> <tr> <td>ggf. + Metformin^b</td> <td>16,68 € – 66,71 €</td> <td>16,68 € – 66,71 €</td> </tr> <tr> <td>intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)^c</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	zVT	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Humaninsulin ^a	261,66 € – 1.332,15 €	493,89 € – 1.922,26 €	ggf. + Metformin ^b	16,68 € – 66,71 €	16,68 € – 66,71	Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin ^a)	261,66 € – 1.332,15 €	493,89 € – 1.922,26 €	ggf. + Metformin ^b	16,68 € – 66,71 €	16,68 € – 66,71 €	intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) ^c			
zVT	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €																		
Humaninsulin ^a	261,66 € – 1.332,15 €	493,89 € – 1.922,26 €																		
ggf. + Metformin ^b	16,68 € – 66,71 €	16,68 € – 66,71																		
Optimierung der Humaninsulin-Therapie konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin ^a)	261,66 € – 1.332,15 €	493,89 € – 1.922,26 €																		
ggf. + Metformin ^b	16,68 € – 66,71 €	16,68 € – 66,71 €																		
intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) ^c																				

Stellungnehmer: AstraZeneca

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="331 528 1189 715"> <tr> <td data-bbox="331 528 577 619">Humaninsulin (Bolusinsulin)</td> <td data-bbox="577 528 891 619">104,66 € – 799,29 €</td> <td data-bbox="891 528 1189 619">1.139,94 € – 2.568,31 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 619 577 715">Humaninsulin (NPH-Insulin)</td> <td data-bbox="577 619 891 715">104,66 € – 799,29 €</td> <td data-bbox="891 619 1189 715">1.139,94 € – 2.568,31 €</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 715 1189 970"> a: Für Humaninsulin betragen die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen 232,24 € - 590,12 € b: Für Metformin werden keine Kosten für zusätzliche GKV-Kosten veranschlagt. c: Im Zuge einer ICT belaufen sich die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen auf 878,29 € – 1.236,17 €. Quelle: (47) </p> <p data-bbox="331 970 1189 1233"> Vorgeschlagene Änderung: Unter Berücksichtigung der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 sowie der zusätzlichen GKV-Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin 493,89 € – 1.922,26 € und für die ICT 1.139,94 € – 2.568,31 €. </p>			Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,66 € – 799,29 €	1.139,94 € – 2.568,31 €	Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,66 € – 799,29 €	1.139,94 € – 2.568,31 €	<p data-bbox="1200 1058 2096 1129">Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
Humaninsulin (Bolusinsulin)	104,66 € – 799,29 €	1.139,94 € – 2.568,31 €								
Humaninsulin (NPH-Insulin)	104,66 € – 799,29 €	1.139,94 € – 2.568,31 €								

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. "Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: November 2021)". 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung (2021-B-046) - Dapagliflozin zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen". 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2021-B-440-z (2021-B-046) - Dapagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen". 2022.
4. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). "S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter". 2015.
5. Barrett T, Jalaludin MY, Turan S, Hafez M, Shehadeh N. "Rapid progression of type 2 diabetes and related complications in children and young people-A literature review". *Pediatric Diabetes*. 2020;21 (2):158-172.
6. Hörtenhuber T. "Juveniler Typ-2-Diabetes mellitus – eine unterschätzte Hochrisikoerkrankung". *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2021;14:145-149.
7. Hannon TS, Arslanian SA. "The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes". *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1353:113-137.
8. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth". *Pediatric Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:28-46.
9. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. "Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes". *Diabetes Care*. 2013;36 (12):3863-3869.
10. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, et al. "An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes". *Diabetes Care*. 2016;39 (5):823-829.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. "Insuman® Basal; Insuman® Basal SoloStar® (Stand: Juli 2020)". 2020.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. "Insuman® Rapid 40 I.E./ml Durchstechflasche; Insuman® Rapid 100 I.E./ml Durchstechflasche (Stand: Juli 2020)". 2020.

13. Novo Nordisk A/S. "*Tresiba*[®] (Stand: Januar 2022)". 2022.
14. Hexal AG. "*Metformin HEXAL*[®] (Stand: August 2017)". 2017.
15. Novo Nordisk A/S. "*Victoza*[®] 6 mg/ml - Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September 2020)". 2020.
16. AstraZeneca. "*Clinical Study Report - A 24-Week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 28-Week Long-Term Safety Extension Period Evaluating the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg in T2DM Patients Aged 10-24 Years*". 2020.
17. European Medicines Agency (EMA). "*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev.)*". 2012.
18. European Medicines Agency (EMA). "*Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012)*". 2013.
19. European Medicines Agency (EMA). "*Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (EMA/199678/2016)*". 2016.
20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V 2019 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>].
21. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, et al. "*A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation*". Cardiovascular Diabetology. 2017;16 (1):26.
22. Today Study Group. "*A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes*". The New England Journal of Medicine. 2012;366 (24):2247-2256.
23. Today Study Group. "*Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial*". Diabetes Care. 2013;36 (6):1735-1741.
24. Today Study Group. "*Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial*". Diabetes Care. 2013;36 (6):1772-1774.
25. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg SM, Yue DK. "*Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors*". Diabetes Care. 2008;31 (10):1985-1990.

26. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. *"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents"*. Pediatric Diabetes. 2014;15 Suppl 20:257-269.
27. 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"*. The Medical Journal of Australia. 2020;213 (1):30-43.
28. American Diabetes Association (ADA). *"13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021"*. Diabetes Care. 2021;44 (Suppl 1):S180-S199.
29. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, et al. *"Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter"*. Diabetologie. 2020;15:51-64.
30. Kelsey MM, Geffner ME, Guandalini C, Pyle L, Tamborlane WV, Zeitler PS, et al. *"Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study"*. Pediatric Diabetes. 2016;17 (3):212-221.
31. Porter M, Channa R, Wagner J, Prichett L, Liu TYA, Wolf RM. *"Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents at an urban tertiary eye care center"*. Pediatric Diabetes. 2020;21 (5):856-862.
32. Manley S. *"Haemoglobin A1c -- a marker for complications of type 2 diabetes: the experience from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)"*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2003;41 (9):1182-1190.
33. Gu J, Pan JA, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. *"Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus"*. Cardiovasc Diabetol. 2018;17 (1):96.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin - Erneute Nutzenbewertung § 14: Diabetes mellitus Typ 2"*. 2019.
35. European Medicines Agency (EMA). *"European Public Assessment Report (EPAR) of Dapagliflozin"*. 2012.
36. AstraZeneca GmbH. *"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 4 A) - Dapagliflozin (Forxiga® 5/10 mg Filmtabletten) - Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko"*. 2019.
37. Tirucherai GS, LaCreta F, Ismat FA, Tang W, Boulton DW. *"Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus"*. Diabetes Obesity Metabolism. 2016;18 (7):678-684.

38. Kasichayanula S, Liu X, LaCreta F, Griffen SC, Boulton DW. "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2". *Clinical Pharmacokinetic*. 2014;53 (1):17-27.
39. AstraZeneca. "2.5 Clinical Overview - Dapagliflozin for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Paediatric Patients". 2020.
40. AstraZeneca. "Clinical Study Report - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin 10 mg Once Daily on the Incidence of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, or Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes". 2018.
41. AstraZeneca. "Statistische Nachberechnung für die Studie D1690C00017 - Baseline Charakteristika". 2022.
42. Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. "Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes". *Diabetes Care*. 2014;37 (2):436-443.
43. Levitt Katz L, Gidding SS, Bacha F, Hirst K, McKay S, Pyle L, et al. "Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial". *Pediatric Diabetes*. 2015;16 (1):39-47.
44. Today Study Group, Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, et al. "Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes". *New England Journal of Medicine*. 2021;385 (5):416-426.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2))". 2019.
46. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht 2017 [Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=44081858&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=42552953&p_version=2&p_dim=D.002&p_dw=3246&p_direction=rollup].
47. AstraZeneca. "Aktualisierung der Berechnung der Jahrestherapiekosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung". 2022.
48. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE Online 2021 [Available from: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].

5.2 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	16.03.2021
Stellungnahme zu	Dapagliflozin – Forxiga® (2021-12-15-D-760)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dapagliflozin im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. (European Medicines Agency, 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022) <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2022).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem</p>	<p>Die allgemeinen 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>Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (European Medicines Agency, 2022). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

[1]. European Medicines Agency. (2021). Forxiga - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 16, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153763/anx_153763_de.pdf

[2]. European Medicines Agency. (2022). Jardiance - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 16, 2022, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220303155049/anx_155049_de.pdf

[3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1313 Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen). Retrieved March 15, 2022, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5339/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-760.pdf

5.3 Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Forschergruppe Diabetes e.V. München

Datum	04. April.2022
Stellungnahme zu	Dapagliflozin /Forxiga Projektnummer IQWiG A21-167 IQWiG Bericht Nr. 1313 vom 10.03.2022
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) Forschergruppe Diabetes e.V. München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung SGLT-2 Inhibitoren und "Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Hemmstoffe des "sodium glucose transporters" (SGLT) der Isoform 2 (SGLT2-Inhibitoren, Abkürzung SGLT2i) wie Dapagliflozin sind oral wirksame Arzneimittel, die über eine Hemmung des Natrium-Glukose-Transporters am proximalen Tubulus der Niere die Natrium- und Glukoseausscheidung steigern. Die Substanzklasse der SGLT2i wurde primär zur Therapie des Typ-2-Diabetes (T2D) entwickelt, bei dem durch die spezifische SGLT2i-Wirkung die zuerst passiv glomerulär filtrierte Glukose später im proximalen Tubulus nicht mehr vollständig rückresorbiert wird und zur gesteigerten renalen Ausscheidung von Glukose führt. Auch Natrium wird vermehrt ausgeschieden. Letzterer Effekt tritt nicht nur bei Patienten mit T2D sondern auch bei Individuen ohne Stoffwechselerkrankungen auf. Bereits in den Zulassungsstudien für SGLT2i für die Diabetestherapie zeigte sich konsistent auch eine Blutdrucksenkung von ca. 2-4 mmHg systolisch, je nach Studie. Weitere Wirkmechanismen der SGLT2i (z.B. verbesserter Energiestoffwechsel im Gewebe) werden vermutet. 2015 und im Folgejahr wurde erstmals für den SGLT2i Empagliflozin in der prospektiv-randomisierten doppelblinden kardiovaskulären Sicherheitsstudie EMPAREG OUTCOME gezeigt, dass bei kardiovaskulär vorerkrankten Menschen mit T2D der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE-3 als primärer Endpunkt sowie die sekundären Endpunkte Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Progression der chronischen Niereninsuffizienz und klinisch relevante Nierenereignisse (Verdoppelung des</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Serum-Kreatinins, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie) durch eine Behandlung mit Empagliflozin statistisch signifikant im Vergleich zu antidiabetischer Standardtherapie gesenkt werden können [1,2]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der DECLARE-TIMI 58-Studie mit Dapagliflozin [3]. Zur Bewertung von Dapagliflozin zur Therapie des Typ-2-Diabetes und zur Therapie der Herzinsuffizienz und chronischen Niereninsuffizienz sei an dieser Stelle auch auf die entsprechenden bereits stattgehabten Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V hingewiesen [4-9].</p> <p>Die medikamentöse Therapie des T2D in der Erwachsenenmedizin ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften [10,11], sind entsprechend in den Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2022 [12] und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [13] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patienten und der vorliegenden Evidenz bezüglich kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial). Dementsprechend werden bevorzugt die SGLT2i - oder Glukagon-Like Peptide-1 Rezeptoragonisten (GLP-1RA) bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen, die in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse gezeigt hatten und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen sind.</p>	

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten erwachsenen Patienten mit T2D sieht – <u>unabhängig vom HbA1c-Wert</u> – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziierten kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2i oder einen GLP1-RA erhalten, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz (CKD) und bei der Herzinsuffizienz haben die entsprechenden SGLT2i einen besonders hohen Stellenwert in der Auswahl für die Diabetestherapie [14-16].</p>	
<p>Zum Dossier des pU</p> <p>Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dapagliflozin eingereicht, das alle Kinder und Jugendliche mit T2D ab 10 Jahre und älter gemeinsam betrachtet und nicht in unterschiedliche Anwendungsgebiete oder Indikationen unterteilt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt er dafür eine von ihm als "patientenindividuelle Therapie" bezeichnete Behandlung unter Auswahl der Wirkstoffe Metformin, Insulin und Liraglutid fest. Er begründet dies mit einem hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und einer limitierten Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten. Als Datengrundlage hierfür werden die Studien D1690C00017 sowie einen Evidenztransfer aus der Studie DECLARE TIMI 58 aus der Erwachsenenmedizin herangezogen [3,17].</p> <p>Die Studie D1690C00017 (auch T2GO bezeichnet) war eine doppelblinde, multizentrische RCT und verglich Dapagliflozin mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Alter von 10 bis 24 Jahren, die jeweils zusätzlich</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin in Kombination mit Insulin erhielten [17]. Die antidiabetische medikamentöse Behandlung in diesen drei Therapiegruppen musste gemäß Einschlusskriterien mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste. Es wurden insgesamt 72 Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen und nach 4-wöchiger Lead-in-Phase anschließend in den Interventionsarm (n = 39) und in den Vergleichsarm (n = 33) randomisiert. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde die Teilpopulation im Alter von 10 bis 17 Jahren herangezogen, die in das zu bewertende neue Anwendungsgebiet fallen. Dies sind 29 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 24 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c [17].</p> <p>Die Studie DECLARE TIMI 58 ist eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie bei einer Erwachsenenpopulation, der kombinierte primäre Endpunkt war MACE-3 bzw. das Auftreten einer Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz (HHI) [3]. Die Ergebnisse dieser Studie sieht der pU als auf Kinder und Jugendliche prinzipiell übertragbar an und legt in seinem Dossier diesbezüglich Daten zum pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD) Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 sowie der bereits weiter oben beschriebenen Studie D1690C00017 [17] vor. Diese PK/PD Daten werden als vergleichbar angesehen.</p>	
Zur Nutzenbewertung des IQWiG	

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG baut seine Nutzenbewertung zusammengefasst auf der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA mit 2 Fragestellungen auf:			Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation	zVT	
1	Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin plus Metformin	
2	Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. plus Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))	

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass das Vorgehen des pU nicht sachgerecht sei und führt hier im Wesentlichen drei formale Gründe an.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zum einen konstatiert das IQWiG, dass die Abweichung von der zVT im Dossier des pU nicht gerechtfertigt gewesen sei. So sei weder ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf noch eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten eine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zVT des G-BA abzuweichen.2. Des Weiteren sei die Studie D1690C00017 nicht zur Nutzenbewertung geeignet, da weder eine getrennte Auswertung für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt noch die jeweils zugehörige zVT umgesetzt wurde. Unabhängig davon wäre die Studie auch nicht für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin gegenüber der zVT des pU geeignet, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie durchgeführt worden sei, sondern die bestehende antidiabetische Therapie ohne Anpassung fortgeführt worden sei.3. Darüber hinaus seien die Ergebnisse aus der Studie DECLARE-TIMI 58 nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2D übertragbar, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen bestünde. Vor diesem Hintergrund seien auch die PK/PD-Daten aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant. <p>Das IQWiG hat somit aus den oben genannten Gründen die vorgelegten Studien nicht berücksichtigt. Die vorgelegten Daten würden sich daher nicht</p>	

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eignen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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>Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG</p> <p>Aus Sicht der Stellungnehmer (AGPD, DDG, DGKED, Forschergruppe Diabetes) sind die drei oben genannten Punkte in der Nutzenbewertung des IQWiG kritisch zu sehen und hierzu wird wie folgt Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die D1690C00017 (T2GO) ist eine wichtige klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin in einer pädiatrischen Population untersucht hat. Die Studie wurde vom Design her entsprechend internationaler Therapiestandards und anhand der Versorgungsrealität als doppelblinde prospektive RCT geplant und durchgeführt. Aus unserer Sicht ist es nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG aus formalen Gründen die Studie nicht weiter für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da sie einen wesentlichen Beitrag zur evidenzbasierten Datenlage zu Dapagliflozin in der pädiatrischen T2D-Indikation leistet. Der Zuschnitt, den das IQWiG für Indikationsgruppen und zVT wählt lässt eine sinnvolle Auswertung der T2GO-Studie nicht zu, da die Subgruppen nach Ausschluss der Kinder und Jugendlichen mit 	<p>Entsprechend des Anwendungsgebietes von Dapagliflozin sollte bei Kindern und Jugendlichen, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, eine Intensivierung der Therapie erfolgen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher bei Insulin-naiven Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin und Humaninsulin bestimmt. Bei Insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten, die trotz Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, wurde die Eskalation der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Diese Therapieeskalation wäre bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie D1690C00017 angezeigt und prinzipiell möglich gewesen, da hier ein mittlerer HbA1c-Wert von ca. 8,1 % zu Studienbeginn vorlag. Im</p>

Stellungnehmer: DDG

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>Metformin Monotherapie zu klein für eine sinnvolle Auswertung sind.</p> <p>2. Der Ausschluss der Bewertung der Kinder und Jugendlichen mit Metformin Monotherapie ist nicht leitliniengerecht (S3-Leitlinie in Deutschland und internationale LL ADA, Australien, ISPAD) [18-21]. In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren und auch in den Stellungnahmen zu Methodenpapieren des IQWiG wurde von der DDG und anderen Fachgesellschaften gefordert, dass bei IQWiG Nutzenbewertungen Leitlinien besser berücksichtigt werden sollten und dass besonders bei Schlussfolgerungen in Bewertungen, die zu einem Abweichen von Leitlinienempfehlungen führen, explizit und sehr genau begründet sein müssen.</p> <p>3. Die Ablehnung des Evidenztransfers von Daten aus der Erwachsenenmedizin (hier DECLARE TIMI 58 Studie) auf eine pädiatrische Population, die das IQWiG vornimmt, ist nicht haltbar, da sämtliche pharmakologische Daten sehr wohl übertragbar sind und es hier nach derzeitigem Wissensstand keine Besonderheiten für pädiatrische Populationen gibt. Auch die EMA hat den Evidenztransfer als Grundlage für die Zulassung berücksichtigt. Auch alle Grundlagen zur Pathophysiologie des kardiovaskulären Risikos ändern sich hier in den unterschiedlichen Lebensaltersklassen nicht grundsätzlich,</p>	<p>Vergleichsarm der Studie D1690C00017 erhielten jedoch 58 % der Patientinnen und Patienten eine Metformin-Monotherapie und es wurde keine Therapieeskalation durchgeführt. Folglich wurde in der Studie D1690C00017 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.</p> <p>Darüber hinaus betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Gesamtpopulation und unterteilt nicht in die beiden vom G-BA festgelegten Patientengruppen. Eine Zuordnung der Kinder und Jugendlichen in die vorgegebenen Patientengruppen kann nicht vorgenommen werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist für beide Patientengruppen eine Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studie D1690C00017 nicht möglich.</p> <p>Zusätzlich zur Studie D1690C00017 schlägt der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vor. Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich</p>

Stellungnehmer: DDG

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>gleichwohl bei bereits kardiovaskulär vorerkrankten und älteren Menschen kardiovaskuläre Endpunkte schneller und häufiger auftreten als in einer pädiatrischen Population. Die Mechanismen der vaskulären Protektion sind jedoch auch in einer pädiatrischen Population gleich derer in einer Erwachsenenpopulation und werden vermutlich auch bei langer klinischer Behandlung in einer pädiatrischen Population zum Tragen kommen. Aus unserer Sicht gibt es durchaus Argumente die für einen Transfer von Erwachsenenendaten in Bezug auf kardiovaskuläre Outcomes sprechen. Es gibt viele Studien die auch schon bei Jugendlichen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil sehen [22,23].</p> <p>4. Wir benötigen in der Pädiatrie in einer schwierigen Population, die zum Teil erhebliche Probleme mit Therapieadhärenz hat eine Alternative zu Metformin. Zum einen gibt es einige Patienten, die Metformin nicht vertragen. Für eine Therapieeskalation müssen und sind mittlerweile andere Arzneimittel außer Insulin zugelassen [19]. Die amerikanische Leitlinie nennt hier zunächst Liraglutide, dass im Gegensatz zu Insulin einen positiven Effekt auf das Gewicht haben kann.</p> <p>5. Sowohl aus klinischer Erfahrung, als auch der Literatur [23] ist ein Adhärenzproblem insbesondere bei Hinzunahme von Insulin zu erwarten. Daher ist die Vergleichsgruppe Metformin plus Insulin</p>	<p>dabei auf Ergebnisse der Phase-III-Studie DECLARE-TIMI 58, Daten zum pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Profil von Dapagliflozin aus der Phase-I-Studie D1690C00016 sowie der Phase-III Studie D1690C00017.</p> <p>Es besteht keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen und den Erwachsenen, sodass die Ergebnisse der DECLARE-TIMI 58 Studie nicht auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 übertragen werden können. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde der Effekt von Dapagliflozin gegenüber der Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko untersucht. Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 besteht ein hohes kardiovaskuläres Risiko nur in Ausnahmefällen, weshalb eine Übertragbarkeit der Ergebnisse als nicht sachgerecht angesehen wird. Des Weiteren sind die Daten zum pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Profil von Dapagliflozin aus den Studien D1690C00016 und D1690C00017 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.</p> <p>Zusammengenommen kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines</p>

Stellungnehmer: DDG

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>aus unserer Sicht problematisch. Orale Komedikation macht deutlich weniger Adhärenzprobleme.</p> <p>Die von uns aufgeführten Punkte 2, 4 und 5 sind zusätzliche wichtige Argumente, die die Forderung der Berücksichtigung der Studie D1690C00017 (T2GO) bei der Nutzenbewertung unterstreichen.</p> <p>Die in der Nutzenbewertung erfolgte Festlegung der Anwendungsgebiete und Patientengruppen und entsprechenden zVTs ist aus unserer Sicht wissenschaftlich nicht begründbar und auch klinisch nicht umsetzbar.</p>	<p>Zusatznutzens von Erwachsene auf Kinder und Jugendliche erfolgen, da die Voraussetzungen nicht erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würde.</p>
	<p>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dapagliflozin in der Therapie des T2D sind die im Dossier des pU vorgelegten Studien aus unserer Sicht geeignet und sollten unbedingt berücksichtigt werden. Wir sehen auch eine Übertragbarkeit der pharmakologischen und Eigenschaften sowie der Wirkmechanismen von Dapagliflozin aus der Erwachsenenmedizin in der Pädiatrie.</p> <p>Die Stellung nehmenden Fachgesellschaften und Verbände sehen einen Anhaltspunkt für einen bislang nicht vollständig quantifizierbaren Zusatznutzen und eine Möglichkeit der Erweiterung der Therapieoptionen und -möglichkeiten durch die Einsatzmöglichkeit von Dapagliflozin bei T2D in einer pädiatrischen Population. Lang angelegte</p>	<p>Die Studie D1690C00017 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Außerdem betrachtet der pharmazeutische Unternehmer alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als Gesamtpopulation und unterteilt nicht in die beiden vom G-BA festgelegten Patientengruppen.</p> <p>Eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendlicher kann aufgrund der fehlenden Ähnlichkeit zwischen der Patientenpopulation der Erwachsenen einerseits und der Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen andererseits für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: 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)
	kardiovaskuläre Sicherheitsstudien in dieser Population könnten weitere wichtige Daten über den hier angesprochenen Evidenztransfer hinaus bieten, um zusätzliche Evidenz zu wichtigen harten kardialen und renalen Endpunkten zu generieren.	Insgesamt wurden für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine geeigneten Studien vorgelegt, aus denen ein Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. 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
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
3. 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
4. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz) <https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
5. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4088/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
6. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4089/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
7. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin – Antrag auf erneute Nutzenbewertung <https://www.g-ba.de/beschluesse/3781/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
8. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin – Antrag auf erneute Nutzenbewertung <https://www.g-ba.de/beschluesse/3782/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
9. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin und Dapagliflozin/Metformin – Antrag auf erneute Nutzenbewertung <https://www.g-ba.de/beschluesse/3156/> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European

Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033

11. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Wiesner T, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S168–S206. doi: 10.1055/a-1394-2313

12. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee.; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009

13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2022-03-31]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. www.leitlinien.de/diabetes

14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020 Oct;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019

16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725593> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)

18. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, Sengbusch SV, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Dec;127(S 01):S39-S72. doi: 10.1055/a-1018-8963. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860926.

19. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S208-S231. doi: 10.2337/dc22-S014. PMID: 34964865.
20. Peña AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, Ludwig K, Maguire AM, Papadimos E, Peters A, Sellars F, Speight J, Titmuss A, Wilson D, Wong J, Worth C, Dahiya R. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Med J Aust*. 2020 Jul;213(1):30-43. doi: 10.5694/mja2.50666. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578226
21. <https://www.ispad.org/page/Guidelines2018Chap3> (zuletzt aufgerufen 31.03.22)
22. Sellers EAC, Dart AB, McGavock J, Wicklow BA. Cardiovascular Comorbidity Associated With Albuminuria in Youth-Onset Type 2 Diabetes: Analyses From the iCARE Study. *Can J Diabetes*. 2021 Jul;45(5):458-465. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.04.002. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34045147.
23. Shah AS, Jaiswal M, Dabelea D, Divers J, Isom S, Liese AD, Lawrence JM, Kim G, Urbina EM. Cardiovascular risk and heart rate variability in young adults with type 2 diabetes and arterial stiffness: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Diabetes Complications*. 2020 Oct;34(10):107676. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107676. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32713707; PMCID: PMC7502460.
24. Shah R, McKay SV, Levitt Katz LE, El Ghormli L, Anderson BJ, Casey TL, Higgins L, Izquierdo R, Wauters AD, Chang N; TODAY Study Group. 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 Feb 25;33(2):191-198. doi: 10.1515/jpem-2019-0315. PMID: 31809265; PMCID: PMC8201598.

5.4 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.04.2022
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga®) - (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) IQWiG-Bericht – Nr. 1313 (Auftrag A21-167; Version 1.0; Stand: 10.03.2022)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. März 2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Dapagliflozin (Forxiga®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde [1].</p> <p>Dapagliflozin (Forxiga®) ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes [2]. <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass die vorgelegten Daten sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eignen [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Dulaglutid (Trulicity®) [3] und als forschender pharmazeutischer Unternehmer (pU) in der Indikation pädiatrische Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Dapagliflozin (Forxiga®) in der Indikation T2DM (≥ 10 Jahre).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ungedeckter medizinischer Bedarf bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM</p> <p>T2DM hat bei Kindern, parallel zum Anstieg der Adipositasprävalenz, in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [4, 5, 6]. Jedoch sind in Deutschland nach wie vor deutlich weniger Antidiabetika zur Therapie von T2DM bei Kindern und Jugendlichen zugelassen als zur Therapie von T2DM bei Erwachsenen [4, 6, 7]. Denn Kindern und Jugendlichen mit T2DM stehen in Deutschland zurzeit lediglich Insulin, Metformin und seit August 2019 der GLP-1-Rezeptor Agonist Liraglutid sowie seit Dezember 2021 Dapagliflozin zur Verfügung [2, 4, 7]. Es existieren somit nur limitierte Behandlungsoptionen.</p> <p>Wegen dieser bisher stark begrenzten Anzahl an zugelassenen Antidiabetika und vor dem Hintergrund der ungünstigen Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofile aktuell verfügbarer Therapieoptionen, besteht für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit T2DM aus Sicht von Lilly ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen, innovativen Therapieoptionen, die die Behandlungssituation dieser jungen, vulnerablen Patientenpopulation in Deutschland verbessern.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Für die Berechnung der Kosten von Humaninsulin ist das Durchschnittsgewicht von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2 Diabetes mellitus heranzuziehen</p> <p>Die Kosten für Kinder und Jugendliche unter einer Insulinbehandlung sind aus Sicht von Lilly unterschätzt. Das IQWiG legt bei der Berechnung des</p>	<p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 37,6 kg für 10-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insulinverbrauchs – wie in der Vergangenheit – den Mikrozensuspatienten zugrunde [1].</p> <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb auf einen niedrigeren Wert der Untergrenze und einen höheren Wert der Obergrenze im durchschnittlichen Körpergewicht der Mädchen und Jungen im Alter von 10 bis 18 Jahren entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ hingewiesen [1].</p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und zielt auf eine repräsentative Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland ab. Unberücksichtigt bleibt jedoch, dass das Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM über dem Durchschnittswert von 51,3 kg für Mädchen und 56,7 kg für Jungen im Alter von 10 bis 18 Jahren liegt. Mit dieser theoretischen Größe kommt es allerdings bei der Berechnung der Kosten für Insulin zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten. Ein großer Teil der Kinder und Jugendlichen mit T2DM ist typischerweise übergewichtig oder adipös [8]. Damit sind diese Patientinnen und Patienten i.d.R. wesentlich schwerer als der durchschnittliche Mikrozensuspatient und die tatsächlichen Insulinkosten sind in der deutschen Versorgungsrealität vermutlich höher anzusetzen.</p> <p>Eine Berechnung basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht laut Mikrozensus führt somit zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Kosten und bildet folglich nicht die realen Kosten ab, die der gesetzlichen</p>	<p>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.</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 § 130 a 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.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankenversicherung (GKV) entstehen. Zur korrekten und realitätsnahen Darstellung der Arzneimittelkosten in der Versorgungsrealität sollte daher aus Sicht von Lilly ein Wert herangezogen werden, der dem realen Gewicht der T2DM-Patientinnen und -Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren entspricht.</p>	
<p>Anpassung der zVT im laufenden Verfahren</p> <p>Der G-BA hat während der bereits laufenden Nutzenbewertung seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien und die Aufteilung in Patientengruppen verändert [1]. Für die Erstellung des Dossiers ging der Hersteller gemäß der am 04.05.2021 erfolgten Beratung durch den G-BA von der folgenden Festlegung der zVT und der entsprechenden Aufteilung in drei Patientengruppen aus:</p> <p>a) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin aufweisen</p> <ul style="list-style-type: none">• Humaninsulin <p>b) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <ul style="list-style-type: none">• Humaninsulin + Metformin	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin allein, bei Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation <p>c) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin). <p>Die zVT wurde im laufenden Verfahren nach Dossiereinreichung durch den G-BA am 11.01.2022 angepasst. Die ursprünglich festgelegte Gruppe a) der Patientinnen und Patienten mit Metforminkontraindikation oder Unverträglichkeit wurde im Rahmen dieser Anpassung entfernt [1].</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist grundsätzlich die Änderung der zVT im laufenden Verfahren nach Dossiereinreichung durch den G-BA als kritisch zu betrachten, da pharmazeutischen Unternehmen auf diese Weise die Chance genommen wird, angemessen auf diese Veränderungen reagieren zu können. Derartige ad-hoc Änderungen erschweren folglich eine verlässliche Planung der pharmazeutische Unternehmer für die AMNOG Nutzenbewertung.</p>	
<p>Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)</p> <p>Die Datenlage für valide epidemiologische Daten für Deutschland entsprechend der Anforderungen des G-BA ist bereits für die Indikation Diabetes bei Erwachsenen nicht einfach umsetzbar. Dies wurde in diversen Verfahren in der</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergangenheit bereits diskutiert. In der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen zeigen sich ähnliche Schwierigkeiten. Bereits im Dossier zu Insulin degludec für Jugendliche und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigten sich laut Nutzenbewertung des IQWiG hinsichtlich der Patientenzahl trotz der Plausibilität ihrer Berechnung Unsicherheiten [9]. Für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren zeigen sich ähnliche Schwierigkeiten. Im Unterschied zu vorherigen Verfahren sind im aktuellen Verfahren nicht nur Kinder und Jugendliche mit einer Indikation für eine Insulin-Therapie Teil der Zielpopulation, sondern u.a. auch Kinder mit unkontrolliertem T2DM für die eine Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen ohne Insulin angezeigt ist [1, 4, 9].</p> <p>Der pU hat auf Basis einer Publikation von Rosenbauer et al. die Patientenzahlen hergeleitet [5]. Dabei hat er sich maßgeblich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit bekanntem T2DM in Deutschland bezogen [1]. Wie das IQWiG bemängelt, wird die Zielpopulation jedoch nicht entsprechend der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM eingeschränkt [1].</p> <p>Dies führt aus Sicht des IQWiG zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einem unzureichend kontrollierten T2DM [1].</p> <p>Der IQWiG kritisiert darüber hinaus, dass die im Beratungsgespräch im Mai 2021 genannte Unterteilung der Patientinnen und Patienten in insulin-naive bzw. insulin-erfahrene Patienten nicht umgesetzt wurde [1]. Dies trägt</p>	<p>verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheit behaftet sind. Die Angabe stellen eine Überschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation nicht gemäß der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes mellitus einschränkt. Darüber hinaus wird nicht in die Patientenpopulationen a) und b), Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten, unterteilt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ebenfalls zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei.</p> <p>Aufgrund der Heterogenität und eingeschränkter Verfügbarkeit von Daten zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Diabetes allgemein und speziell bei Kindern mit T2DM ist die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erschwert. Dies spiegelt sich in der Herleitung des pU und in der Kritik des IQWiG wider, da es zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation kam.</p>	
<p>Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin hat das IQWiG lediglich einen medizinisch-fachlichen Berater in die Dossierbewertung eingebunden. Aus Sicht von Lilly ist die Beteiligung mehrerer medizinisch-fachlicher Beraterinnen oder Berater, wie sie auch bei der Erstellung von Leitlinien beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung praktiziert wird, sehr zu begrüßen. Somit könnte das Risiko einer Verzerrung durch eine vereinzelte Meinung minimiert werden. Die zusätzliche Einbeziehung von mehreren medizinisch-fachlichen Beraterinnen oder Beratern aus medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbänden der betroffenen Arztgruppen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wäre sinnvoll, um ein umfangreiches Bild von Fachmeinungen in der Nutzenbewertung zu reflektieren.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Konventionelle Therapie
ICT	Intensivierte Insulintherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1313. Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5339/2021-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Dapagliflozin_D-760.pdf. Zugriff: 17.03.2022
- [2] AstraZeneca GmbH. Fachinformation für Forxiga®. [online]. (Stand November 2021)
- [3] Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation für Trulicity®. [online]. (Stand Juni 2021)
- [4] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. 2015. AWMF-Registernummer 057–016. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-016I_S3_Diabetes_mellitus_Kinder_Jugendliche_2017-02-abgelaufen.pdf. Zugriff: 23.03.2022
- [5] Rosenbauer, J., Neu, A., Rothe, U., Seufert, J., & Holl, R.W. (2019). Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. DOI:10.25646/5981
- [6] Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. 2020. Online: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2020.pdf. Zugriff: 23.03.2022
- [7] Veyder-Malberg, C., Furthner, D., Dalus, C. *et al.* GLP-1-Analoga in der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 169, 253–257 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01073-w>
- [8] Salsberry, P., Tanda, R., Anderson, S.E., Kamboj, M.K. (2018). Pediatric Type 2 Diabetes: Prevention and Treatment Through a Life Course Health Development Framework. In: Halfon, N., Forrest, C., Lerner, R., Faustman, E. (eds) *Handbook of Life Course Health Development*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47143-3_10
- [9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 309. Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf. Zugriff: 17.03.202

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05. April 2022
Stellungnahme zu	Dapagliflozin (Forxiga)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 eine Nutzenbewertung für Dapagliflozin (Forxiga) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dapagliflozin ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung entweder als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird oder zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis 17 Jahren. Für Patientengruppe a) Insulin-naive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, legt der G-BA Humaninsulin mit Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für Patientengruppe b) Insulin-erfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, legt er eine Eskalation der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies damit, dass keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Dem Gegenüber steht die Einschätzung des Herstellers, der im Dossier einen</p>	<p>Die allgemeinen 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)
Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht hat	
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Dapagliflozin wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Studie D1690C00017 sowie eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

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:	

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-760)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 25. April 2022

von 12:01 Uhr bis 12:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Shekarriz

Frau Dr. Laing

Frau Rohwedder

Herr Schulze

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD):**

Herr Prof. Dr. Neu

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

Frau Dr. Engelking

Frau Dr. Mehlig

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

Herr Dr. Görgens

Frau Dr. Bocuk

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, wir machen Anhörungen zu Verfahren nach § 35a SGB V. Nun haben wir ein neues Anwendungsgebiet für Dapagliflozin, konkret Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen. Basis der heutigen Anhörung ist das entsprechende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die sich hierauf beziehende Bewertung des IQWiG vom 10. März dieses Jahres. Dazu hat der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca Stellung genommen. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie sowie der Forschergruppe Diabetes e. V. München. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Lilly Deutschland GmbH Stellung genommen. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat uns ebenfalls eine Stellungnahme vorgelegt.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Für AstraZeneca sind Frau Shekarriz, Frau Dr. Laing, Frau Rohwedder und Herr Schulze sowie von der Deutschen Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz zugeschaltet. Herr Professor Dr. Neu von der AGPD ist noch nicht eingeloggt, jedoch von Boehringer Ingelheim Frau Dr. Engelking und Frau Dr. Mehlig, von Lilly Herr Dr. Görgens und Frau Dr. Bocuk sowie vom vfa Herr Bussilliat.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zur Erweiterung des Anwendungsgebietes zu adressieren. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Shekarriz, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Ich möchte die Teilnehmer seitens AstraZeneca kurz vorstellen. Wir sind hier mit zwei Kolleginnen aus der Medizin, Frau Rohwedder und Frau Laing, sowie Herrn Schulze und mir aus dem Bereich Market Access. Heute sind wir hier aufgrund der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes ab 10 Jahren. In meinen Eingangsworten möchte ich auf folgende Punkte eingehen: erstens den ungedeckten medizinischen Bedarf beim Diabetes im pädiatrischen Setting und wie Dapagliflozin diesen Bedarf deckt. Zweitens möchte ich auf zwei Punkte aus der IQWiG-Bewertung eingehen, nämlich die Unterteilung der Patientenpopulation und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zulassungsstudie, hier kurz 017 genannt, sowie den Evidenzübertrag.

Wir alle kennen Dapagliflozin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und zur Behandlung der Niereninsuffizienz. Für diese Patientengruppen hatte der G-BA bereits in vorherigen Bewertungen einen Zusatznutzen festgestellt. Seit dem 15. November 2021 ist Dapagliflozin auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes zugelassen. Wir sprechen hier von einer Erkrankung, die zwar primär bei Erwachsenen auftritt, jedoch ist es innerhalb der letzten Jahrzehnte durch zunehmenden Bewegungsmangel, häufig in Kombination mit einem veränderten Ernährungsverhalten, zu einem Anstieg von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter gekommen, was parallel mit einer Zunahme der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen einherging.

Das Leitsymptom des Typ-2-Diabetes ist bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen identisch und durch die Hyperglykämie, also ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel,

gekennzeichnet. Die Manifestation der Erkrankung im frühen Kindesalter und die daraus resultierende langjährige, über mehrere Jahrzehnte andauernde Krankheitsexposition ist mit einem mindestens vergleichbar hohen Risiko für das Auftreten von Begleit- bzw. Folgeerkrankungen wie bei den erwachsenen Patienten assoziiert. Der ungedeckte medizinische Bedarf und das Langzeitrisiko für Diabeteskomplikationen bei Kindern und Jugendlichen wird zusätzlich durch die limitierten Behandlungsmöglichkeiten verschärft. Im Gegensatz zur adulten Typ-2-Diabetes-Population mit einer differenzierten Therapielandschaft steht dem Patientenkollektiv der Kinder und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes nur eine sehr begrenzte Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Seit der Zulassung von Insulin und Metformin in den letzten Jahrzehnten wurden lediglich Liraglutid als Injektionsgabe und jüngst das oral einzunehmende Dapagliflozin für die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Grundlage für diese Zulassung sind die Ergebnisse der Studie 017, die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 24 Jahren durchgeführt wurde. Für das Dossier haben wir die Ergebnisse für die Altersgruppe der 10- bis 17-Jährigen vorgelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo plus jeweils Standardtherapie untersucht wurde. Als Standardtherapie haben alle Studienteilnehmer Metformin und/oder Insulin erhalten.

Im Rahmen dieser Zulassungsstudie konnten unter Dapagliflozin positive Effekte hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle, gemessen durch den HbA1c-Wert, beobachtet werden. Das Sicherheitsprofil ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes vergleichbar dem in Studien mit Erwachsenen. Das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dapagliflozin aus der Zulassungsstudie wird durch einen von der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen dieser Indikationserweiterung vorgenommenen Evidenztransfer gestützt. Die EMA stellte demnach fest, dass die nachgewiesene Wirksamkeit von Dapagliflozin aus den Studien bei Erwachsenen insbesondere auf der Grundlage eines vergleichbaren Krankheitsbildes, Wirkmechanismus und gleichgerichteter Effekte auf die pädiatrische Population übertragbar ist.

Das bringt mich zu den letzten beiden Punkten, die ich ansprechen möchte, nämlich zur IQWiG-Bewertung. Erstens zieht das IQWiG die relevante Zulassungsstudie nicht zur Bewertung heran, da keine Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patienten vorgenommen wurde und gleichzeitig Patienten regelhaft auf Insulin hätten eskaliert werden sollen. Zweitens bleibt der Evidenzübertrag im Rahmen der Bewertung unberücksichtigt.

Zum ersten Punkt. Eine Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patienten sowie eine regelhafte Therapieeskalation ist vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlungen und der Praxis der Versorgung der pädiatrischen Population in Deutschland nicht zielführend. Gemäß der S3-Leitlinie der DDG sowie der S1-Leitlinie wird Metformin in der Regel als Mittel der ersten Wahl bis zu einem HbA1c-Wert von 9 Prozent als Erstlinientherapie empfohlen. Ein Einsatz bzw. eine Eskalation der Insulintherapie wird nicht regelhaft empfohlen und wird erst insbesondere bei langfristig erhöhtem Blutzuckerspiegel, also einem HbA1c-Wert von ≥ 9 Prozent, oder spontaner Hyperglykämie und bei Zeichen eines absoluten Insulinmangels empfohlen. Gemäß einer Real-World-Daten-Auswertung der Studie TODAY mit pädiatrischen Patienten sehen wir, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Metformin allein, 12 Prozent mit Insulin und circa 25 Prozent mit einer Kombination von Metformin und Insulin erfolgreich behandelt wurden. Metformin als Monotherapie führte bei einem Großteil der Patienten zu einer dauerhaften Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Diese Zahlen decken sich mit den Anteilen, die wir in der Studie 017 sehen. Ein Großteil der Patienten erhielt zu Studienbeginn eine Behandlung mit Metformin, nämlich 47,2 Prozent. Alle weiteren Patienten wurden mit Insulin allein oder einer Kombinationstherapie aus Metformin plus Insulin behandelt. Sofern es in der Studie unter der Therapie zu einer

anhaltenden Hyperglykämie kam, wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hochtitriert. Somit wurde in der Studie zu Dapagliflozin das umgesetzt, was wir in den Leitlinien und in der Versorgung sehen. Die Ergebnisse der pädiatrischen Studie sind damit grundsätzlich bewertungsrelevant.

Zweiter und letzter Punkt. Für die vorliegende Bewertung haben wir einen Evidenztransfer der Studie für Erwachsene, nämlich die DECLARE-Studie, für die wir einen Zusatznutzen erhalten haben, herangezogen. Unter besonderer Berücksichtigung des von der EMA im Rahmen der Kinderzulassung vorgenommenen Evidenztransfers sehen wir das Vorgehen als sachgerecht an. Auch wenn naturgegeben Kinder erfreulicherweise noch keine Hochrisikopopulation darstellen, wie sie in der DECLARE-Studie abgebildet wurden, besteht bei Kindern ein mindestens vergleichbar hohes Langzeitrisiko wie bei Erwachsenen, dass kardiovaskuläre Ereignisse früher eintreten. Das sehen wir zum Beispiel anhand der Daten aus der Real-World-Studie TODAY. Diese zeigen, dass als Spätfolgen des juvenilen Typ-2-Diabetes mikrovaskuläre Erkrankungen wie Retino-, Nephro- oder Neuropathien bei circa 50 Prozent der Patienten nach 9 Jahren und bei bis zu 80 Prozent nach 15 Jahren auftreten. Bereits im Alter von 40 Jahren können Ereignisse wie die koronare Herzkrankheit bei circa 13 Prozent, Schlaganfälle bei circa 4 Prozent oder sogar Tod bei circa 11 Prozent auftreten. Das Ziel der Behandlung von Kindern mit Typ-2-Diabetes soll sein, genau diesen Verlauf zu verhindern. Deshalb sehen wir den Evidenztransfer der DECLARE-Studie als relevant an. Kurz zur Erinnerung: Die DECLARE-Studie zeigte eine signifikante Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, für das Auftreten von schweren Herzinsuffizienzen sowie das Fortschreiten von Nierenerkrankungen bis zur Niereninsuffizienz.

Somit kommen wir schlussendlich zu dem Ergebnis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes. – Vielen Dank. Damit möchte ich das Wort zurück an Sie, Herr Hecken, geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Shekarriz, für diese Einführung. – Ich stelle fest, dass Herr Professor Dr. Neu seit 12:06 Uhr zugeschaltet ist. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker, Herrn Gallwitz und Herrn Neu. Fangen wir mit dem Ende des Vortrages von Frau Shekarriz an. Sie haben darauf abgestellt, dass die EMA ihren Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder vorgenommen hat und daraus eine Wirksamkeit und damit die Zulassung abgeleitet hat. Inwieweit unterscheiden sich Erwachsene von pädiatrischen Patienten mit Typ-2-Diabetes, oder gibt es keine signifikanten Unterschiede? Wir müssen natürlich berücksichtigen, dass wir bei Kindern Gott sei Dank noch nicht diese Hochrisikopopulation haben, die wir bei den Erwachsenen gesehen haben, wo wir die massiven Vorteile bei den kardiovaskulären Risikopatienten hatten. Gibt es beim normalen Diabetesverlauf signifikante Unterschiede, oder ist das, was die EMA getan hat, die Evidenz zu transferieren, aus ihrer Sicht etwas, was sachgerecht ist?

Zweiter Komplex, ins praktische Behandlungsgeschehen einsteigend. Welche Kriterien werden im Versorgungsalltag bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen herangezogen? Wie sieht insbesondere eine Therapieeskalation in praxi bei Nichterreichen des Therapiezieles aus? Was ist in der klinischen Praxis der ausschlaggebende Faktor, um mit einer Insulintherapie zu beginnen? Denn die stellt einen massiven Einschnitt dar.

Das wären zwei Fragenkomplexe, die mich interessieren würden. Herr Professor Neu, Sie haben den Fehler gemacht, zu nicken. Deshalb erhalten Sie als Erster das Wort. Bitte schön, Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Gerne, Herr Hecken. – Herr Hecken, entschuldigen Sie bitte mein spätes Eintreffen; es gab technische Probleme. – Ich gehe sehr gerne auf diese beiden Fragen ein.

Erstens, zum Evidenztransfer. Wir sprechen über die Altersgruppe der 10- bis 17-Jährigen. Das heißt, wir sprechen nicht über kleine Kinder, die eine spezielle Kinetik und spezielle Therapieführung erfordern. Wir sprechen über präpubertäre, pubertäre und postpubertäre Patienten, die wir in dieser Hinsicht durchaus den Erwachsenen gleichsetzen können. Das heißt, der Evidenztransfer ist absolut korrekt für diese Altersgruppe.

Frage zwei, die Therapie und die Therapieeskalation. Wir starten üblicherweise mit einer Monotherapie Metformin und sind relativ schnell genau da, wo wir mit dieser Altersgruppe nicht hinwollen, beim Insulin. Denn bekanntermaßen passen 10- bis 17-Jährige und Insulintherapie nicht zusammen. Gerade in dieser Altersgruppe ist die Therapieführung extrem schwierig. Wir tun alles, aber wir haben nicht viele Instrumente zwischen Metformin und Insulin. Zusätzliche Bausteine sind sinnvoll und wünschenswert, um nicht so rasch an die Insulintherapie zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Neu. – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich möchte ergänzen, dass aus Erwachsenensicht der Evidenztransfer, den die EMA vorgenommen hat, nachvollziehbar und richtig ist. Das Entstehen von Gefäßschäden und Diabeteskomplikationen passieren in einem zeitlichen Kontinuum immer mit den gleichen pathophysiologischen Grundlagen. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, schon relativ früh die richtige Therapie einzuleiten und keine künstliche Einteilung zwischen pädiatrischen und Erwachsenenpopulationen zu machen. Das rechtfertigt, SGLT2-Hemmer wie das Dapagliflozin auch bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes relativ früh einzusetzen. Herr Neu hat klargemacht, wie in der praktischen klinischen Umsetzung Schwierigkeiten bestehen bei alternativen Therapien wie zum Beispiel der Insulintherapie, die nicht die protektiven Effekte auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre Veränderungen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Vielleicht könnten Sie mir sagen, wie der Stellenwert von Liraglutid in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist. Dann würde mich interessieren, wie häufig Metformin-Unverträglichkeit vorkommt. Denn das ist die Zulassungsvoraussetzung für die Anwendung von Dapagliflozin.

Eine Anmerkung an den pharmazeutischen Unternehmer, weil Sie gesagt haben, dass es die Versorgungsrealität abbildet, wie die Studie abgebildet ist. Wenn über 50 Prozent der Patienten in Ihrer Studie Metformin hatten, dann kann ich mir fast nicht vorstellen, dass in der Realität bei über 50 Prozent eine Metformin-Unverträglichkeit auftritt. Vielleicht können die Kliniker dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer antwortet?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann weniger für pädiatrische Populationen sprechen. Bei Erwachsenen gehen wir davon aus, dass Metformin-Unverträglichkeit, die dauerhaft ist, bei maximal 10 bis 20 Prozent der Patienten tatsächlich liegt. Hier ist entscheidend, dass man eine Metformin-Therapie mit einer einschleichenden niedrigen Dosierung am Anfang wählt und dann versucht, das Metformin auf die Standarddosierung hochzutitrieren. Manchmal macht es Sinn, das Präparat zu wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich würde das gerne ergänzen. Die Unverträglichkeit in der pädiatrischen Population, in dieser Altersgruppe, liegt etwa gleich hoch, aber die Konsequenzen sind entscheidender, weil die Therapieadhärenz in dieser Altersgruppe außerordentlich schwierig ist. Wenn da solche Unverträglichkeiten auftreten, wird eine Therapie viel schneller abgebrochen, unterbrochen oder nicht wieder eingeleitet als im Erwachsenenalter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neu. – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich wollte auf die zweite Frage von Frau Bickel Bezug nehmen, auf die sehr berechtigte Frage des Einsatzes von GLP-1-Rezeptor-Agonisten, zum Beispiel von Liraglutid. Da ist es sicher so, dass in der pädiatrischen Population – das kann Herr Neu vielleicht noch konkretisieren – der Unterschied ist, dass wir es mit einer injektiblen Therapie zu tun haben, die auch gastrointestinale Nebenwirkungen hat. Ich kann mir vorstellen, dass es da in der pädiatrischen Population eher zu Problemen der Therapieadhärenz kommt im Vergleich zur Gabe einer täglich einmal einzunehmenden Tablette.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Das kann ich nur bestätigen. Noch einmal der Hinweis: Wir haben die Altersgruppe präpubertär, pubertär und postpubertär, das heißt, schlechthin die Altersgruppe in der Pädiatrie, die am allerschwierigsten zu führen ist, wo wir die Therapieschwellen so niedrig wie möglich halten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weil Sie das schon in Ihrer ersten Bemerkung angesprochen haben, Herr Professor Neu: Präpubertär, pubertär, postpubertär, schlimmer geht nimmer, was Therapieführung angeht. Das ist die Gruppe, bei der vernünftige Argumente und Warnungen auf die Zukunft wie in vielen anderen Lebensbereichen relativ ungehört verhallen. Das haben wir alle durchlebt. – Frau Rohwedder vom pU, bitte schön.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ich wollte ganz kurz verdeutlichen, wo die Zulassung liegt, nicht dass Missverständnisse hinsichtlich der Metformin-Unverträglichkeit aufkommen. Im Bereich des Typ-2-Diabetes haben wir die gleiche Zulassung bei Erwachsenen wie bei Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. Das heißt, nur für die reine Monotherapie gilt: Wenn Metformin unverträglich ist, ist das erlaubt. Ansonsten sind dort sämtliche Kombinationen offen. Wie wir in der Studie gesehen haben und aus der klinischen Praxis gehört haben, ist das der häufigste Fall. Die Patienten bekommen Metformin als Ersttherapie und würden dann zusätzlich Dapagliflozin oder auch in Kombination mit Insulin bekommen können. Für die wenigen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit wäre die initiale Monotherapie auch angezeigt. Generell ist auch hier wieder die Kombination gerade mit Metformin anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Daraus resultieren die 50 Prozent, die eben Frau Bickel infrage gestellt hatte. Die sind gemeinsam betrachtet worden; ich habe die Studiendaten nicht vorliegen. Das heißt, die 50 Prozent waren nicht nur Monotherapiepatienten, sondern auch die Kombinationspatienten?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich habe das IQWiG so verstanden, dass es über 50 Prozent in der Monotherapie waren. Es hieß da:

So erhielten 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das passt dann nicht zu den 20 Prozent.

Frau Bickel: Genau. Das ist das, was ich sagen wollte. Wenn ich das richtig verstanden habe, durfte die Monotherapie auch nicht eskaliert werden. Das war das Studiendesign. Die mussten quasi stabil gehalten werden. Wenn 58 Prozent eine Monotherapie mit Metformin bekommen haben, dann passt das nicht zu dem, was die Kliniker gesagt haben, dass 10 bis 20 Prozent eine Unverträglichkeit aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Absolut richtig. – Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ich kann das gerne noch einmal kommentieren. Generell war eine Eskalation während der Studie möglich anhand von vorselektierten Kriterien, wie wir

das typischerweise in den Diabetes-Studien sehen. Das heißt, wenn über längere Zeit eine Hyperglykämie vorlag, war immer die Möglichkeit einer Initiierung oder Eskalierung von Insulintherapie da, wie es die normale Versorgungssituation vorsieht, die anhand von spezifizierten Risikokriterien während der Studie immer niedriger wurden und am Anfang über den Nüchternblutzuckerwert HbA1c vorgegeben waren. Das heißt, dort wurde, wenn die glykämische Kontrolle zu weit auseinanderging, auch während der Studie angepasst. Die Monotherapie mit Metformin lag initial vor. Dort gab es die Kombination mit Dapagliflozin in der randomisierten Behandlung. Der andere Anteil waren die Patienten, die schon zu Beginn der Studie Metformin und Insulin bekommen haben. Patienten, die nur Monotherapie mit Dapa bekommen haben, gab es nicht, weil alle Patienten schon vortherapiert waren. Das heißt, das wären die, für die die Metformin-Unverträglichkeit relevant wären: die Dapa als Monotherapie bekamen. Das gab es nicht. Alle waren vorbehandelt, entweder Metformin oder Metformin plus Insulin, und haben zusätzlich das Dapagliflozin bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rohwedder. – Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte daran anknüpfend auf unser Grundproblem mit der Studie zurückkommen. Das Grundproblem ist tatsächlich der hohe Anteil von Patienten mit Metformin-Monotherapie besonders im Vergleichsarm, die 58 Prozent. Im Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes. Wir haben eine Therapie nach bisheriger medikamentöser Therapie, Metformin- bzw. bisheriger Insulintherapie, die zu keiner ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt hat. Das heißt, wir sind nicht in der initialen Erstlinientherapie. Die Fragestellungen beziehen sich vielmehr ganz klar auf vortherapierte Patienten mit keiner ausreichenden Blutzuckerkontrolle. Da verstehen wir die Leitlinien so, dass bei ausbleibendem Erfolg einer Metformin-Monotherapie recht schnell – so habe ich gerade die Kliniker verstanden, und es wäre meine erneute Rückfrage, ob ich das so richtig verstanden habe – eine Insulintherapie eingeleitet wird. Daraus resultiert die Festlegung der zVT des G-BA, die in beiden Fällen Insulin als Komparator enthält. Das ist in dieser Studie leider nicht gegeben. Deshalb die ausdrückliche Frage an die Kliniker: Ist es richtig, dass bei ausbleibendem Erfolg der Metformin-Monotherapie in dieser Patientengruppe recht schnell – vielleicht können Sie einen Zeitraum oder HbA1c-Werte nennen – eine Insulintherapie angezeigt ist? So verstehen wir die Leitlinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Neu hat den Kopf bewegt, insofern erhält er als Erster das Wort.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Es ist in der Tat so, dass wir relativ rasch in der Insulin-Therapie sind. Wenn Sie nach HbA1c-Grenzwerten fragen: Das sind die Grenzwerte außerhalb des therapeutischen Zielbereichs, je nachdem, welche Leitlinie Sie anlegen, 7,5 Prozent oder nach den ganz neuen Leitlinien 7,0 Prozent. Wenn Sie nach Zeiträumen fragen: Wir sprechen von drei bis sechs Monaten. Das heißt, zweimal ein HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereiches, und Sie sind genau da, wohin Sie gerade mit dieser Altersgruppe – Entschuldigung, wenn ich mich wiederhole – nicht wollen, weil Sie genau wissen, mit der Insulintherapie wird es extrem schwierig und auch extrem ineffizient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Neu. – Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich habe keine zusätzlichen Argumente oder Bemerkungen. Herr Neu hat alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, ja!)

Weitere Fragen? – Keine. Herr Schulze von Astra.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich wollte abschließend etwas zu diesem Thema sagen; es war teilweise schon im Eingangsstatement erwähnt. Wir sehen das, was in unserer Studie hinsichtlich der Anteile der Hintergrundmedikation umgesetzt wurde, genauso im Versorgungskontext. Wenn wir auf Real-World-Daten aus einer Langzeitstudie, der TODAY-Studie, schauen, dann sehen wir, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten Metformin erhält, nämlich nahezu die Hälfte, ähnlich wie es in unserer Studie war, und die restlichen Patientinnen und Patienten mit Insulin als Monotherapie oder in Kombination behandelt werden. Von daher sehen wir die Unterteilung der Patientenpopulation, so wie es vom IQWiG angeführt wird, als schwierig an. Es steht insbesondere nicht im Einklang mit dem, was wir in den Real-World-Daten sehen. Das möchte ich an dieser Stelle kurz erwähnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Möchte darauf jemand replizieren? – Das sehe ich nicht. Weitere Fragen? – Die sehe ich auch nicht. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Frau Shekarriz, zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Gerne; ich halte mich kurz. – Vielen Dank für den Austausch. Wie erläutert, soll aus unserer Sicht auch aufgrund der besonderen Bedingungen der Studie an Kindern der Evidenztransfer zur Zusatznutzenableitung betrachtet werden. Die EMA hat bestätigt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Kindern mit der von Erwachsenen vergleichbar ist. Deshalb sehen wir es als sachgerecht an, dass die Daten von Erwachsenen auf die Kinder übertragbar sind und folglich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an den pU und seine Vertreter, Dank an Herrn Gallwitz und Herrn Neu dafür, dass Sie aus der klinischen Praxis Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, in unsere Beratungen einbeziehen. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:34 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-440-z Dapagliflozin

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

Dapagliflozin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

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

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

nicht angezeigt

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

- Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen bis auf den Beschluss zu Insulin degludec von 2015 keine Beschlüsse über die frühe Nutzenbewertung vor.
- Für Erwachsene liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - Linagliptin vom 23.03.2012 und 21.02.2013 (erneute Nutzenbewertung) sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - Dapagliflozin vom 06.06.2013, Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014 und Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 19.12.2019
 - Lixisenatid vom 05.09.2013
 - Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
 - Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015

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

Dapagliflozin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Insulin degludec vom 16.10.2014, Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08.2015 sowie Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 16.05.2019
- Albiglutid vom 19.03.2015
- Dulaglutid vom 16. 07 2015 und vom 16.07.2020 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse).
- Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 04.02.2016
- Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016
- Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Sitagliptin vom 22.3.2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)
- Saxagliptin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin (neues AWG) vom 20.02.2014 sowie Saxagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf)
- Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.02.2018
- Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018 und Insulin glargin/Lixisenatid (nAWG) vom 15.10.2020.
- Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018
- Semaglutid vom 15.04.2021 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)
- Empagliflozin/Linagliptin vom 22.11.2019.
- Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone

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

Dapagliflozin

zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga®	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u></p> <p><u>Typ-2-Diabetes mellitus</u></p> <p>Forxiga ist bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. <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> <p>(FI Forxiga, Stand November 2021)</p>
Biguanide	
Metformin A10BA02 generisch	<p>Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Erwachsenen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. - Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden. - Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden. (siehe Abschnitt 5.1) <p><u>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Metformin Heumann, Stand 11/2019)

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid
A10BB01
generisch

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

(FI Glibenclamid, Stand 07/2018)

Glimepirid
A10BB12
z.B. Amaryl®

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

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

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

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

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Pharmakodynamische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

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

Pharmakokinetische Eigenschaften: **Kinder und Jugendliche**

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

(FI Byetta, Stand 06/2021)

Liraglutid
 A10BX07
 Victoza®

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

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von unter 10 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer doppelblinden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von 1,8 mg Victoza im Vergleich zu Placebo als Zusatz zu Metformin ± Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren mit Typ 2 Diabetes verglichen wurde, war Victoza der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Senkung des HbA1c nach 26 Wochen überlegen (– 1,06, [– 1,65, 0,46]). Der Behandlungsunterschied hinsichtlich HbA1c betrug 1,3 % nach einer unverblindeten Verlängerung von zusätzlich 26 Wochen und bestätigte die anhaltende glykämische Kontrolle mit Victoza. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Victoza war vergleichbar mit dem, welches bei mit Victoza behandelten Erwachsenen beobachtet wurde. Basierend auf einer adäquaten glykämischen Kontrolle oder Verträglichkeit verblieben 30 % der Studienteilnehmer bei einer Dosis von 0,6 mg, 17 % steigerten die Dosis auf 1,2 mg und 53 % steigerten die Dosis auf 1,8 mg.</i></p> <p>(FI Victoza, Stand 09/2020)</p>
<p>Insulin glargin/Lixisenatid A10AE54 Suliqua®</p>	<p>Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Es gibt keinen relevanten Nutzen von Suliqua bei Kindern und Jugendlichen.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Suliqua eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gewährt [...].</i></p> <p>(FI Suliqua, Stand 07/2020)</p>
<p>Semaglutid A10BJ06 Ozempic®</p>	<p>Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

Semaglutid wurde nicht bei pädiatrischen Patienten untersucht.

(FI Ozempic, Stand 03/2021)

Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)

Saxagliptin
A10BH03
Onglyza®

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

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Onglyza, Stand 03/2020)

Saxagliptin/Metformin
A10BD10

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

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Komboglyze®

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Komboglyze, Stand 03/2020)

Sitagliptin
A10BH01
Januvia®

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

Als Monotherapie:

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

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

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

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

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Januvia, Stand 10/2021)

Sitagliptin/Metformin
A10BD07
z.B. Janumet®

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

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

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Nebenwirkungen: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Janumet, Stand 10/2021)

Ertugliflozin/Sitagliptin
A10BD24
Steglujan®

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Steglujan, Stand 07/2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dapagliflozin/Metformin
A10BD15
z.B. Xigduo®

Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xigduo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

(FI Xigduo, Stand 11/2019)

Empagliflozin
A10BX12
Jardiance®

Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet

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

Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

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

Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche

In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Jardiance, Stand 06/2021)
<p>Empagliflozin/Linagliptin A10BD19 Glyxambi®</p>	<p>Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen • wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird. <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glyxambi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Glyxambi eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Typ-2-Diabetes mellitus gewährt [...].</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Empagliflozin: In einer pädiatrischen Studie der Phase 1 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Empagliflozin (5 mg, 10 mg und 25 mg) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten</p> <p>Linagliptin: In einer pädiatrischen Studie der Phase 2 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von 1 mg und 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten. Linagliptin 5 mg war Linagliptin 1 mg in Bezug auf die minimale DPP-4-Inhibition überlegen (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) und zeigte eine numerisch größere Reduktion des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-0,63 % vs. -0,48 %, n. s., adjustiertes Mittel). Angesichts des begrenzten Datensets sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.</p> <p>(FI Glyxambi, Stand 07/2021)</p>
<p>Glinide</p>	<p>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</p>
<p>Nateglinid A10BX03 Starlix®</p>	<p>Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Starlix, Stand 05/2018)
Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AbZ®	<p>Repaglinid ist indiziert bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repaglinid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Wechselwirkungen: Kinder und Jugendliche</u> Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.</p> <p><u>Pharmakokinetische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(FI Repaglinid, Stand 05/2021)</p>
Glitazone	Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 Berlinsulin H 30/70	<p>Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(FI Berlininsulin, Stand 08/2020)</p>
Insulinanaloga	Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin	<p>NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 NovoRapid 100 I.E./ml</p>	<p><i>NovoRapid kann bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 1 Jahr löslichem Humaninsulin vorgezogen werden, wenn ein schneller Wirkeintritt von Vorteil sein könnte, beispielsweise bei der zeitlichen Abstimmung von Injektionen und Mahlzeiten [...]. Die Sicherheit und Wirksamkeit von NovoRapid® bei Kindern im Alter unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>Eine klinische Studie, in der präprandial verabreichtes lösliches Humaninsulin mit postprandial verabreichtem Insulin aspart verglichen wurde, wurde bei Kleinkindern durchgeführt (20 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, davon 4 Patienten jünger als 4 Jahre; Studiendauer 12 Wochen); und eine Einzeldosis-Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurde bei Kindern (6 – 12 Jahre) und Jugendlichen (13 – 17 Jahre) durchgeführt. Das pharmakodynamische Profil von Insulin aspart bei Kindern war dem bei Erwachsenen festgestellten gleichartig. In zwei randomisierten, kontrollierten klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von NovoRapid, das als Bolusinsulin in Kombination mit Insulin detemir oder Insulin degludec als Basalinsulin gegeben wurde, über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahre (n=712) untersucht. In die Studien waren 167 Kinder im Alter von 1-5 Jahren, 260 im Alter von 6-11 Jahren und 285 im Alter von 12-17 Jahren eingeschlossen. Die beobachteten Verbesserungen des HbA1c und des Sicherheitsprofils waren zwischen allen Altersgruppen vergleichbar.</i></p> <p>(FI Novorapid, Stand 09/2020)</p>
<p>Insuline lang wirkend: Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec A10AE01-06 Lantus 100 I.E./ml</p>	<p>Insulin glargin: Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.</p> <p><u>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche</u> <i>Jugendliche und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lantus bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter ist erwiesen [...]. Das Dosierungsschema (Dosis und Zeitpunkt) sollte individuell angepasst werden.</i></p> <p><u>Pharmakodynamische Eigenschaften: Kinder und Jugendliche</u> <i>In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden pädiatrische Patienten (6–15 Jahre alt) mit Typ-1-Diabetes (n = 349) 28 Wochen lang nach einem Basal-Bolus-Insulin-Regime mit normalem Humaninsulin vor jeder Mahlzeit behandelt. Zusätzlich wurde Insulin glargin einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht oder NPH-Humaninsulin ein- oder zweimal täglich. Beide Gruppen verhielten sich ähnlich in Bezug auf glykosyliertes Hämoglobin und das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, jedoch wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. In der Insulin-glargin-Gruppe traten weniger schwere Hypoglykämien auf. 143 der mit Insulin glargin behandelten Patienten dieser Studie führten die Behandlung mit Insulin glargin in einer nicht kontrollierten Fortsetzungsstudie mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 2 Jahren weiter. Dabei wurden während dieser längeren Behandlungsdauer mit Insulin glargin keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise gefunden. Es wurde auch eine Studie im Cross-over-Design mit 26 jugendlichen Typ-1-Diabetikern im Alter von 12–18 Jahren durchgeführt zum Vergleich von Insulin glargin und Insulin lispro mit NPH- und normalem Humaninsulin (jede Behandlung wurde 16 Wochen lang durchgeführt, die Reihenfolge war zufällig). Wie in der weiter oben beschriebenen Studie mit Kindern und Jugendlichen wurden in der Insulin-glargin-Gruppe die Nüchtern-Plasmaglukosewerte bezogen auf den Ausgangswert stärker gesenkt als in der NPH-Gruppe. Die Änderungen des HbA1c-Wertes bezogen auf den Ausgangswert waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich; die über Nacht gemessenen Blutzuckerwerte waren jedoch in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe signifikant höher als in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe, mit einem durchschnittlichen Tiefstwert von 5,4 mM gegen 4,1 mM. Entsprechend betrug die Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien 32 % in der Insulin-glargin-/lispro-Gruppe gegen 52 % in der NPH-/Normalinsulin-Gruppe. Eine 24-wöchige Parallelgruppenstudie wurde bei 125 Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus im Alter von 2 bis 6 Jahren</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

durchgeführt. Es wurde die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin am Morgen mit der einmal oder zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin als Basalinsulin verglichen. Beide Gruppen erhielten vor den Mahlzeiten ein Bolus-Insulin. Das primäre Ziel des Nachweises der Nicht-unterlegenheit von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin bez. aller Hypoglykämien wurde nicht erreicht. Es gab tendenziell mehr Hypoglykämieereignisse unter Insulin glargin [...]. Glykohämoglobin (HbA1c) und Blutzuckerschwankungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es traten in dieser Studie keine neuen Fragen zur Sicherheit auf.

(Fachinformation Lantus, Stand 07/2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-440-z (Dapagliflozin)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

NICE et al., 2015 [2].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

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

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Diabetes in children and young people.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- last updated December 2020

LoE/GoR

Table 6: Levels of evidence

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

Table 7: Grading of recommendations

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

Recommendations

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

Dietary management

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Metformin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HbA1c targets and monitoring:

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

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

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

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

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

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

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

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

References:

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

Peña AS et al., 2020 [3].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

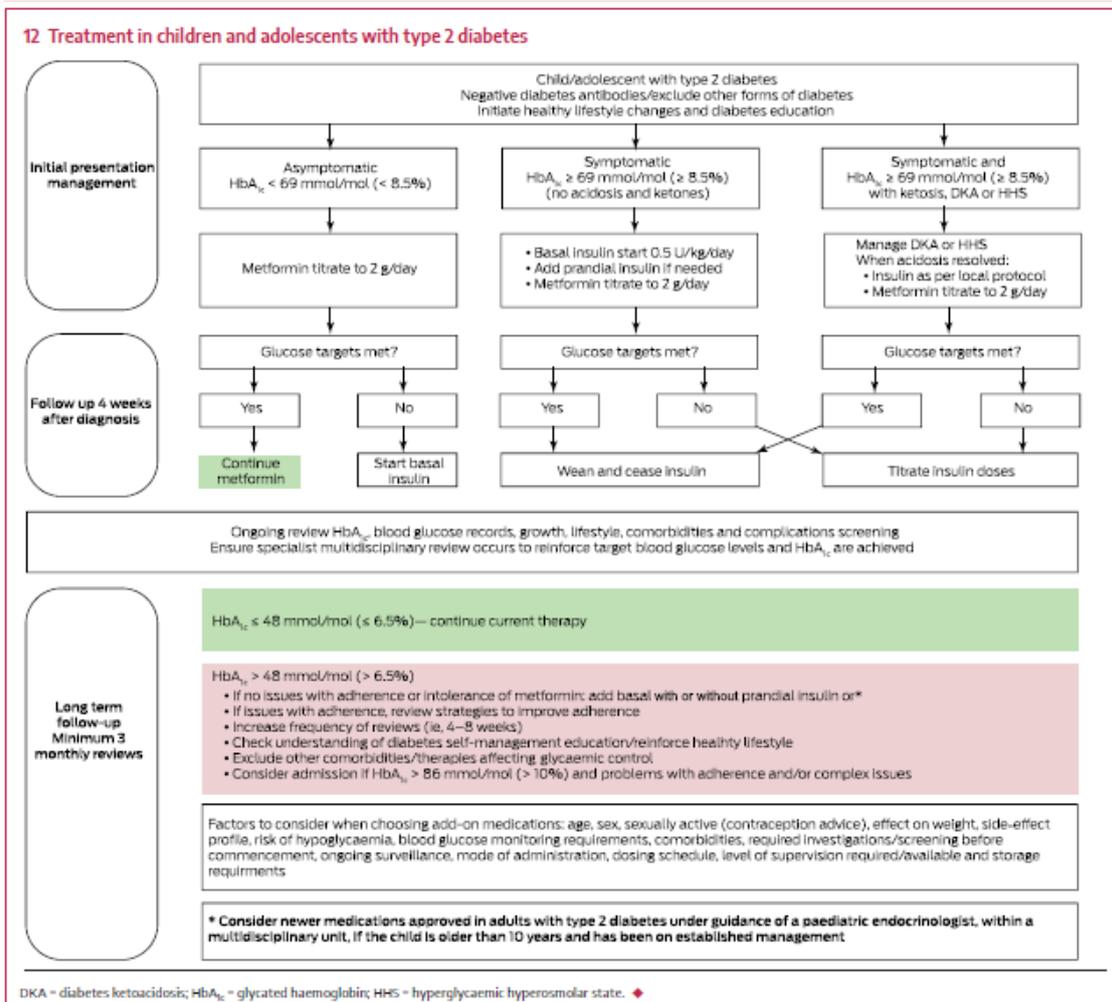
GRADE definition and NHMRC levels of evidence	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Definition	Body of evidence can be trusted to guide practice	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	Body of evidence provides some support for recommendations but care should be taken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

Recommendations

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

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

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



ADA, 2021 [1].

American Diabetes Association (ADA)

Standards of Medical Care in Diabetes 2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Diabetes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

Recommendations

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

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

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

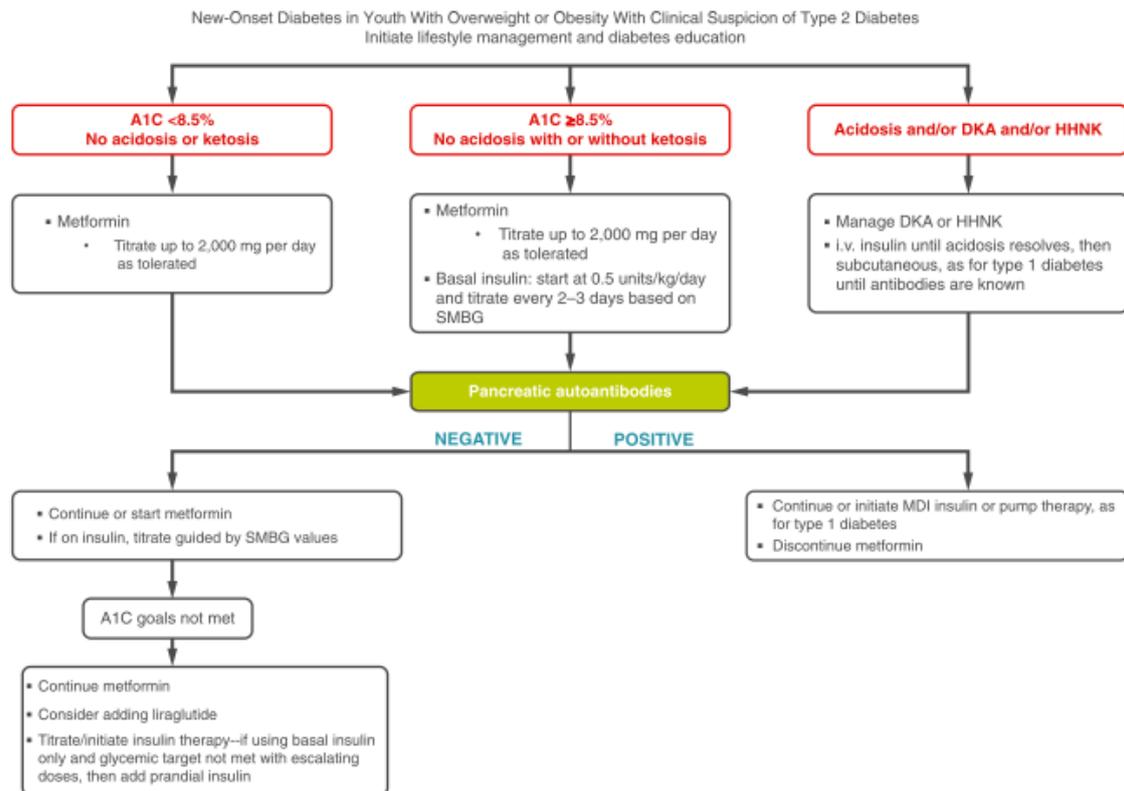


Figure 13.1—Management of new-onset diabetes in youth with overweight or obesity with clinical suspicion of type 2 diabetes. A1C 8.5% = 69 mmol/mol. Adapted from the ADA position statement “Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes” (2). DKA, diabetic ketoacidosis; HHNK, hyperosmolar hyperglycemic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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.11.2021

verwendete Suchfilter:

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

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

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

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.11.2021

verwendete Suchfilter:

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

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

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

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

Referenzen

1. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl 1):1-244.
2. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management; full guideline (last updated December 2020) [online]. London (GBR): 2015. [Zugriff: 11.11.2021]. (NICE guidelines; Band 18). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/evidence/full-guideline-pdf-435396352>.
3. **Pena AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, et al.** Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. Med J Aust 2020;213(1):30-43.

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

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-440-z**

Kontaktdaten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation

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

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

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

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

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

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

Kontakt Daten

AGPD (*Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft*)

DGKED (*Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie*)

Indikation

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

Liraglutide zeigt bei Kindern und Jugendlichen eine ähnliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (4) sowie Verträglichkeit (5). Tamborlane et al. überprüften die Wirksamkeit von Liraglutide als add on zu Metformin bei nicht ausreichender Stoffwechselkontrolle (mit oder ohne zusätzliche Basalinsulingabe). 135 Jugendliche (10-17 Jahre) wurden randomisiert für Liraglutide oder Placebo. Der HbA1c konnte um 0.64% gesenkt werden unter Liraglutide und stieg um 0.42% in der Placebogruppe. Ebenso konnte die Nüchtern glukose gesenkt werden mit Liraglutide im Vergleich zu einem Anstieg in der Kontrollgruppe. Eine signifikante BMI Reduktion konnte nicht gezeigt werden in dieser Studie (6). In einer über einen kurzen Zeitraum angelegten Studie konnte jedoch eine BMI Reduktion gezeigt werden (7). In der Folgestudie konnte mit Liraglutide bei adipösen Jugendlichen eine signifikante BMI Reduktion (4.5% mehr als in der Placebogruppe) gesehen werden (8). Liraglutide ist zwar in dieser Altersgruppe aktuell für die Adipositas alleine zugelassen, die hohen Therapiekosten werden von den Krankenkassen nicht übernommen, da es als sog. Lifestyle-Medikament eingeordnet wird.

Für DPP4 Inhibitoren und SGLT2 Inhibitoren sind die Studien bei Jugendlichen begonnen worden, Ergebnisse sind bislang nicht publiziert (9).

Zur Versorgungspraxis in Deutschland gibt es Daten aus dem DPV Register, die letzte Publikation liegt hier jedoch etwas zurück (2018), so dass Liraglutide noch nicht erfasst war. Zum Publikationszeitpunkt wurden von 510 Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland bei Diabetesbeginn 32% mit Insulin behandelt, 45% mit OADs, 42% mit Metformin alleine. Welche OADs außer Metformin verwendet wurden ist nicht beschrieben. Ebenso fehlen hier Daten zur Kombination von Metformin mit Insulin (10).

Literatur:

1. Jones K, Arslanian S, McVie R, Tomlinson M, Park J-S (2002). Metformin improves glycaemic control in children with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:89-94
2. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara J (2007). Glimeperid versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:790-794
3. The TODAY Study Group (2007). Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 Diabetes. *Pediatric Diabetes* 8:74-87
4. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ et al. Liraglutide`s safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized double blind, placebo controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16:679-687

Kontaktdaten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation

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

5. Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Carlsson Petri KC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12-17 Years J Pediatr 2017;181:146-53
6. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U et al. Liraglutide in children and adolescents. N Engl J Med 2019; Apr 18
7. Mastrandrea LD, Witte L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenbergr RA. Liraglutide in a paediatric (7-11y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled short term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Pediatr Obes 2019; 14:e12495
8. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale M, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A randomized controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. N Engl J Med 2020; 382:2117-2128.
9. Kapellen TM. Pharmacotherapy of children and adolescents with type 2 diabetes. Handb Exp Pharmacol 2020; 261:119-129
10. Klingensmith GJ, Lanzinger S, Tamborlane WV, Hofer SE, Cheng P, de Beaufort C, Gal RL, Reinehr T, Kollman C, Holl RW Adolescent type 2 diabetes: Comparing the Pediatric Diabetes Consortium and Germany/Austria/Luxemburg Pediatric Diabetes Prospective registries, Pediatric Diabetes. 2018; 19:1156–116

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des „unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsstrategien werden im Wesentlichen in den aktuellen Leitlinien beschrieben (1-3). Hierbei ist anzumerken, dass sowohl die Leitlinien der ISPAD als auch die deutsche Leitlinie

Kontaktdaten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation

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

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter aktuell überarbeitet werden und die noch gültigen Leitlinien noch keine Aussagen zu Liraglutide enthalten.

In der noch geltenden AWMF Leitlinie wird bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen eine Nüchtern glukose von < 126 mg/dl und ein HbA1c-Wert $< 7\%$ angestrebt. Ist der HbA1c initial über 9% so wird mit einer Insulintherapie begonnen. Darunter sollte eine Therapie mit Metformin begonnen werden, um das HbA1c Ziel zu erreichen. Ist die Monotherapie nicht erfolgreich, so wird zusätzlich eine Insulintherapie empfohlen. Hier fehlt zum Zeitpunkt der Publikation jedoch die Zulassung von Liraglutide. Bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen für Metformin (zu starke v.a. gastrointestinale Nebenwirkungen) wird eine Insulintherapie empfohlen (2). Ähnlich sind die Leitlinien der ISPAD formuliert. Hier wird jedoch bei initialer Ketoazidose eine Insulintherapie empfohlen (die so sicher auch hier begonnen werden würde). Eine Transition zu Metformin nach initialer Insulintherapie ist oft nach 2-6 Wochen möglich und wird in der ISPAD-Leitlinie ebenfalls empfohlen (1).

Am aktuellsten sind die Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (3). Bei normaler Nierenfunktion wird hier initial bei einem HbA1c über 8.5% der Beginn einer Metformintherapie empfohlen. Bei HbA1c $>8.5\%$ oder Ketoazidose auch hier initial die Gabe von Insulin (Basalinsulin bevorzugt). Nach Besserung der Ketoazidose Beginn mit parallel Metformin. Insulin kann innerhalb von 2-6 Wochen unter Einhaltung der Therapieziele ausgeschlichen werden. Sollten die Therapieziele (HbA1c unter 7%) mit Metformin (mit oder ohne Basalinsulin) nicht erreicht werden, so sollte Liraglutide begonnen werden (Kontraindikation MEN, Schilddrüsen-karzinomanamnese). Sollte eine Basalinsulintherapie nicht erfolgreich sein, so sollte ein Wechsel auf eine intensivierete Insulintherapie erfolgen.

Aus unserer Expertensicht sollte Liraglutide bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Metformin in jedem Fall vor Insulin verwendet werden. Hier überwiegt vor allem der positive Einfluss von Liraglutide auf die Gewichtsentwicklung gegenüber einer häufigen Gewichtszunahme unter Insulin bei erhaltener Insulinsekretion der Jugendlichen aufgrund kurzer Diabetesdauer

- 1.) Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatric Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 28–46
- 2.) S 3 Leitlinie der DDG und AGPD 2018. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer 057–016
- 3.) The American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl1): 180-199

Kontakt Daten

AGPD (Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

DGKED (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie)

Indikation

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

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)