

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

## **Abbildungsverzeichnis**

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	American Diabetes Association
AGPD	Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CT	Konventionelle Insulintherapie (Conventional Insuline Therapy)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie
FBG	Nüchternblutzucker (Fasting Blood Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)-Rezeptoragonist
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ICT	Intensivierte Insulintherapie (Intensified Conventional Insuline Therapy)
mg	Milligramm
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SoC	Standard of Care
T2DM	Typ 2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lilly Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Nederland B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpsewe 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dulaglutid
<b>Handelsname:</b>	Trulicity®
<b>ATC-Code:</b>	A10BJ05
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41502
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	PZN 10921563, PZN 14264033, PZN 10921534, PZN 10921557, PZN 16840340, PZN 16840363, PZN 16840392, PZN 16840400
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E11.00, E11.01, E11.10, E11.11, E11.20, E11.30, E11.31, E11.40, E11.41, E11.50, E11.51, E11.60, E11.61, E11.72, E11.73, E11.80, E11.81, E11.90, E11.91
<b>Alpha-ID</b>	I99060, I99061, I99062, I99190, I99063, I99008, I99067, I99066, I2101, I99010, I99009, I31253, I31254, I31255, I31256, I2102, I31260, I31262, I31261, I2104, I2103, I99175, I99240, I99192, I99191, I99011, I97996, I99012, I99013, I98000, I98001, I98003, I98002, I97997, I97998, I97999, I99208, I99205, I99206, I108222, I99207, I99088, I99090, I99020, I99021, I99022, I31300, I31301, I31302, I31303, I31305, I31307, I2117, I2118, I2119, I99209, I99210, I99024, I2114, I99023, I99091, I99018, I31308, I31309, I2121, I2120, I31310, I2115, I31319, I31320, I99215, I99216, I99217, I110901, I99096, I99097, I99025, I2122, I99028, I99026, I99027, I31321, I31322, I31323, I2123, I2126, I2124, I2125, I99218, I99293, I31324, I99288, I99098, I31325, I110903, I99224, I99225, I111717, I99113, I99029, I2127, I99032, I99030, I31341, I31342,



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I31344, I31343, I31353, I2128, I2131, I2129, I99111, I99226, I99227, I99228, I99112, I99031, I31348, I31349, I31350, I31351, I31352, I2130, I99235, I99238, I99236, I99129, I99127, I31368, I97867, I31369, I97868, I97866, I99055, I99064, I99065, I98508, I98509, I2133, I2135, I31375, I2134, I99033, I2132, I31374, I99035, I111711, I111715, I99124, I99034, I111707, I99131, I31382, I31384, I99176, I99156, I99157, I99036, I99037, I99130, I99047, I99038, I99039, I99042, I69656, I27881, I69657, I99177, I31390, I27883, I69659, I99041, I99040, I99048, I99132, I99133, I99043, I2141, I31389, I27884, I27885, I2136, I2137, I27882, I2138, I2139, I2144, I2145, I2142, I2140, I27886, I84861, I84862, I2146, I99195, I99196, I99076, I99077, I99078, I99079, I99014, I2109, I99016, I99015, I99017, I31277, I31278, I31279, I31280, I31281, I31282, I2110, I2112, I2111, I2113, I99080, I129440, I31283
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>„Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul> <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“</p>	06.03.2023	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. Das vorliegende Dossier bezieht sich nur auf die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen ab 10 Jahren.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>„Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul> <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.“</p>	21.11.2014
<p>Wortlaut aus der Fachinformation für das am 21.11.2014 zugelassene Anwendungsgebiet (vor der Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche am 06.03.2023).</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	<p>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 (<u>Teilpopulation a</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Humaninsulin + Metformin</li> </ul> <p>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 (<u>Teilpopulation b</u>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Insulintherapie (CT) ggf. + Metformin, bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT))<sup>d</sup></li> </ul>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichen zu markieren.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<p>c: Abweichend von der Festlegung der zVT durch den G-BA ist nach Auffassung von Lilly die Auswahl der zVT aufgrund der allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit T2DM auf alle zugelassenen medikamentösen Alternativen zu erweitern:</p> <p><b>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid.</b></p> <p>d: Gemäß G-BA: Eskalation der Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patienten. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen. Eine Single-Komparator-Studie ist regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT) zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte Insulintherapie; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 13.01.2022 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren“ stattgefunden. Der G-BA hat die in Tabelle 1-6 genannte zVT festgelegt.

Nach Auffassung von Lilly ist die Auswahl der zVT aufgrund der allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit T2DM auf alle zugelassenen medikamentösen Alternativen zu erweitern; d. h. in Ergänzung zu Metformin und Insulin sind auch Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid zu berücksichtigen. Gemäß den aktuellsten Behandlungsempfehlungen der ADA aus dem Jahr 2021 soll Liraglutid bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren in Betracht gezogen werden, wenn die glykämische Kontrolle unter Metformin (+/- Basalinsulin) nicht erreicht wird. Auch in der im Oktober 2022 aktualisierten Praxisleitlinie der DDG werden Inkretinmimetika, und damit Liraglutid und Exenatid, als Alternative oder Ergänzung zu Metformin gesehen. Aus Sicht der Experten der AGPD und der DGKED sollte Liraglutid bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Metformin in jedem Fall vor Insulin verwendet werden. Auch die Nationale Versorgungsleitlinie zur Behandlung erwachsener Patienten mit T2DM sieht eine dauerhafte Insulintherapie erst dann indiziert, wenn andere Handlungsoptionen ausgeschöpft sind.

Folglich ist aus Sicht von Lilly eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen hinfällig und die zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Zulassungserweiterung von Dulaglutid auf Kinder und Jugendliche ab 10 bis <18 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM basiert auf der pivotalen Studie AWARD-PEDS. Die Studie AWARD-PEDS ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dulaglutid. Mit dieser Studie liegt eine umfassende, hochwertige Phase-III-Studie an pädiatrischen Patienten mit T2DM vor, welche einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufgrund stark limitierter Therapieoptionen im Anwendungsgebiet haben. In der Studie AWARD-PEDS wird Dulaglutid mit Placebo verglichen, wobei in den Behandlungsrmen die Prüfmedikation bei Bedarf mit Metformin und/oder Basalinsulin kombiniert werden kann. Dabei soll die Dosierung von Metformin und Insulin nicht um mehr als 15% der Ausgangsdosis erhöht werden, ansonsten wird die Therapieanpassung als Rescue-Therapie gewertet. Eine patientenindividuelle Anpassung der Hintergrundtherapie unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid ist nicht gegeben. Dementsprechend ist die Studie AWARD-PEDS formal nicht geeignet, um eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Dulaglutid gegenüber der zVT vornehmen zu können. Dennoch belegt die Studie den medizinischen Nutzen von Dulaglutid.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

In der Studie AWARD-PEDS zeigte sich der Mehrwert von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche in der überlegenen, anhaltenden und klinisch bedeutsamen Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. zur Hintergrundtherapie (Metformin und/oder Basalinsulin). In der Studie AWARD-PEDS wurde unter der Prüfmedikation die bislang größte Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu anderen Studien mit Kindern und Jugendlichen von 10 bis <18 Jahren mit T2DM und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA beobachtet. Unter Dulaglutid wies zudem ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <7,0% und eine stärkere Reduktion des FBG als unter Placebo auf. Die Verbesserung der glykämischen Kontrolle im Vergleich zu Baseline hielt bis Woche 52 an.

Eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes wird im Zusammenhang mit einer potenziellen Verringerung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen als äußerst wichtig erachtet. Dies spielt besonders für junge Patienten eine entscheidende Rolle, da bei ihnen bereits bei Diagnosestellung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie vorhanden sein können. In der pädiatrischen Situation ist des Weiteren zu beachten, dass sich eine dauerhaft erhöhte Blutglukosekonzentration negativ auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten der Patienten auswirken kann. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts trägt somit dazu bei, eine normale kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu gewährleisten.

Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts unter Dulaglutid ging in der Studie AWARD-PEDS nicht mit einer erhöhten Rate von Hypoglykämien einher. Außerdem trat im gesamten Studienverlauf

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keine schwere Hypoglykämie auf. Hypoglykämien sind auf Grund der schweren Folgeerkrankungen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit T2DM unbedingt zu vermeiden.

Die Anwendung von Rescue-Therapien – z. B. Insulin – war unter Dulaglutid seltener als unter Placebo. Dies kann sich als potenziell wichtiger Vorteil erweisen, denn die Gabe von Insulin kann das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen, zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen und somit den Krankheitsprogress noch weiter beschleunigen.

Das in der Studie AWARD-PEDS beobachtete Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht weitgehend dem von Erwachsenen. Zu den häufig berichteten UE gehörten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, welche leichter bis moderater Ausprägung waren und vor allem während der ersten beiden Behandlungswochen auftraten. Nur in Einzelfällen brachen Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab. Auch schwerwiegende UE wurden nur in Einzelfällen beobachtet.

Dulaglutid bietet auch hinsichtlich seiner einfachen Anwendbarkeit Vorteile: Dulaglutid wird als gebrauchsfertige wöchentliche Injektion verabreicht und muss weder vorbereitet, noch muss die Dosis eingestellt werden. Des Weiteren sind in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit Metformin keine Blutzuckerselbstkontrollen erforderlich. Somit lässt sich die Anwendung flexibel in den Alltag integrieren. In dieser schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientengruppe dürften die beschriebenen Vorteile noch stärker zum Tragen kommen.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie AWARD-PEDS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zusammenfassend stellt die Einführung von Dulaglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen deutlichen therapeutischen Fortschritt sowie eine Bereicherung der Therapielandschaft dar. Mit Dulaglutid wird eine anhaltende glykämische Kontrolle unter Einsparung von Rescue-Medikationen und ohne Inkaufnahme von Hypoglykämien erreicht, bei einer insgesamt guten Verträglichkeit und einfachen Anwendung.

Da keine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden konnte, wird kein Zusatznutzen beansprucht.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation umfasst Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM. Dulaglutid ist indiziert als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen T2DM-Arzneimitteln, unterstützend zu Diät und Bewegung.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Pädiatrische Patienten mit T2DM haben neben akut auftretenden Komplikationen ein gesteigertes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Langzeitfolgeschäden und weisen eine erhöhte Mortalitätsrate gegenüber der Normalbevölkerung auf. Insbesondere unter dem Aspekt der komplexen Pathophysiologie und der natürlichen Progredienz der Erkrankung ist es wichtig, die zugrundeliegenden Pathomechanismen therapeutisch zu adressieren und wirksame Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen.

Bis vor wenigen Jahren waren Metformin und Insuline die einzigen Wirkstoffe, die für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zugelassen waren. Auch wenn sich in jüngster Zeit das Behandlungsspektrum für pädiatrische Patienten mit T2DM mit der Einführung von Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid erweitert hat, bringt die Anwendung der jeweiligen Wirkstoffe gewisse Einschränkungen mit sich, auch hinsichtlich der Compliance oder Adhärenz.

Dulaglutid zeigte in der zulassungsbegründenden Studie für Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren eine klinisch bedeutsame Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. Hintergrundtherapie, bei allgemein guter Verträglichkeit und Sicherheit. Neben der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

blutzuckersenkenden Wirkung konnte zudem die kardioprotektive Wirkung von Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit T2DM bestätigt werden. Ein weiterer Vorteil von Dulaglutid ist seine einfache Anwendung, da es sich um eine gebrauchsfertige wöchentliche Injektion handelt, die vor der Injektion weder vorbereitet noch die Dosis eingestellt werden muss. Somit lässt sich die Anwendung flexibel in den Alltag integrieren, und Dulaglutid kann unabhängig von Tages- und Mahlzeiten und dem aktuellen Blutzuckerwert (keine Blutzuckerkontrolle in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit Metformin erforderlich) verabreicht werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	640-708
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.	640-708
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	1.128,50, ggf. + SoC (patientenindividuell unterschiedlich)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Stand Lauer-Taxe: 01.01.2023. SoC: Standard of Care, T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Humaninsulin	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	459,28-1.853,67
		ggf. + Metformin		28,96-67,62

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>c</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	
		Mischinsulin		459,28-1.853,67
		ggf. + Metformin		28,96-67,62
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>c</sup> : intensivierte Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	
		Humaninsulin (Bolusinsulin)		997,56-2.711,57
		Humaninsulin (NPH-Insulin)		
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Liraglutid	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	1.781,87
		ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	906,65
		ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich
A	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Exenatid	Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit T2DM	1.510,86
		ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Stand Lauer-Steuer: 01.01.2023.</p> <p>c: Als Eskalation der Insulintherapie wird eine CT (Mischinsulin ggf. + Metformin) oder eine ICT unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Lebenssituation angesehen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte Insulintherapie; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Trulicity® entnommen.

### Dosierung und Art der Anwendung

#### *Dosierung*

##### *Kinder und Jugendliche*

Die initiale Dosis für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf 1,5 mg einmal wöchentlich gesteigert werden. Die Höchstdosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

##### *Kombinationstherapie*

Wird Trulicity zu einer bestehenden Metformin-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin beibehalten werden. Wenn Trulicity zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder Hemmern des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2-Hemmer) hinzugefügt wird, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder SGLT2-Hemmern beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Die Anwendung von Trulicity erfordert keine Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Trulicity und bei Verringerung der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu verringern.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 90 bis  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) erforderlich.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (<15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die Anwendung von Trulicity kann deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

***Eingeschränkte Leberfunktion***

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 10 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

***Art der Anwendung***

Trulicity wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden. Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens 3 Tage (72 Stunden) zurückliegt.

***Gegenanzeigen***

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

***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

Für folgende Situationen liegen besondere Warnhinweise vor, zu näheren Angaben siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation:

- Typ 1-Diabetes mellitus oder diabetische Ketoazidose
- Schwere gastrointestinale Erkrankungen
- Dehydrierung
- Akute Pankreatitis
- Hypoglykämie

***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. In den nachfolgend beschriebenen klinisch pharmakologischen Studien hatte Dulaglutid bis zu einer Dosis von 1,5 mg keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Resorption der oral verabreichten Arzneimittel.

Bei Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit oralen Arzneimitteln erhalten, welche gastrointestinal rasch resorbiert oder verzögert freigesetzt werden, besteht die Möglichkeit einer veränderten Arzneimittelexposition, insbesondere zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Dulaglutid. Zu näheren Angaben zu den jeweiligen Wirkstoffen siehe Fachinformation.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

***Fertilität***

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Trulicity hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.