

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 3 A**

*Typ 2-Diabetes mellitus  
bei Kindern und Jugendlichen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 31.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige zVT gemäß G-BA.....	9
Tabelle 3-2: Prädisponierende Faktoren für einen T2DM bei Kindern und Jugendlichen .....	18
Tabelle 3-3: Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen .....	32
Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM nach Altersgruppen .....	34
Tabelle 3-5: Prävalenz des T2DM nach Geschlecht .....	35
Tabelle 3-6: Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen .....	36
Tabelle 3-7: Inzidenz des T2DM nach Altersgruppen .....	37
Tabelle 3-8: Inzidenz des T2DM nach Geschlecht .....	38
Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren in Deutschland.....	41
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	67
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	68
Tabelle 3-21: Dulaglutid: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	79
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	81

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Stoffwechselveränderungen bei T2DM.....	16
Abbildung 3-2: GLP-1-Effekte auf verschiedene Zielgewebe und Organsysteme mit Fokus auf die Beeinflussung des systemischen Glukosestoffwechsels .....	17
Abbildung 3-3: Die natürliche Progression des T2DM .....	21
Abbildung 3-4: Behandlungsalgorithmus für T2DM bei Kindern und Jugendlichen.....	25

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
♀	Weiblich
♂	Männlich
ADA	American Diabetes Association
AGPD	Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CT	Konventionelle Insulintherapie (Conventional Insuline Therapy)
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie
DIARY	Diabetes-Inzidenzregister (Diabetes Incidence Registry)
dL	Deziliter
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKFZ	Else Kröner-Fresenius-Zentrum
EPAR	European Public Assessment Report
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gebrauchsinformation
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GLP-1-RA	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)-Rezeptoragonist
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High-Density Lipoprotein
ICT	Intensivierte Insulintherapie (Intensified Conventional Insuline Therapy)
I.E.	Internationale Einheit
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
L	Liter
MAH	Marketing Authorisation Holder
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung (Non-alcoholic Fatty Liver Disease)
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NRW	Nordrhein-Westfalen
OGTT	Orales Glukosetoleranztest
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SoC	Standard of Care
T1DM	Typ 1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Dulaglutid ist seit November 2014 in der Europäischen Union (EU) zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus (T2DM), unterstützend zu Diät und Bewegung.

Am 06. März 2023 erfolgte die Zulassungserweiterung von Dulaglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus, unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche mit T2DM.

Nach Auffassung von Lilly ist folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die frühe Nutzenbewertung heranzuziehen:

**Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Vortherapien unter Auswahl folgender Wirkstoffe: Metformin, Insulin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid.**

Lilly weicht von der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ab (zur Festlegung der zVT durch den G-BA, siehe Abschnitt 3.1.2; zur Begründung für die Abweichung, siehe zweiter Teil Abschnitt 3.1.2).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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, in dem u. a. das Thema zVT diskutiert wurde (Vorgangsnummer: 2021-B-383) (1). Der G-BA hat gemäß der finalen Niederschrift vom 11.02.2022 zu diesem Gespräch die in Tabelle 3-1 genannte zVT festgelegt.

Tabelle 3-1: Teilpopulationen bzw. Fragestellungen und zugehörige zVT gemäß G-BA

Teilpopulation <sup>a</sup> bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Insulin-naïve Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teilpopulation a)	Humaninsulin + Metformin

Teilpopulation <sup>a</sup> bzw. Fragestellungen gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
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> )	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Insulintherapie (CT) ggf. + Metformin, bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)) <sup>b</sup>
<p>a: Der G-BA sieht von einer separaten Benennung der Teilpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit ab, da davon auszugehen sei, dass dies nur einen niedrigen Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation betreffe (1).</p> <p>b: Eskalation der Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patienten. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen. Eine 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) (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte Insulintherapie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>	

Für die frühe Nutzenbewertung unterteilt der G-BA die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen – Insulin-naive und Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche – mit den jeweils zugehörigen zVT, wie in Tabelle 3-1 dargestellt.

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch aus, dass die derzeit vorhandene Evidenz zur Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen insgesamt limitiert sei. Den Empfehlungen der damals verfügbaren Leitlinien zufolge stellt Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM dar. Neben Metformin werde in den Leitlinien Insulin ggf. 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. In der antidiabetischen Therapiesituation bei Insulin-erfahrenen Patienten, die trotz Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, bestimmt der G-BA die Eskalation der Insulintherapie als zVT.

Weiter führt der G-BA in der Niederschrift aus, dass für Liraglutid in den aktuellen deutschen Leitlinien keine ausdrückliche Empfehlung ausgesprochen werde, so dass derzeit Liraglutid zur Behandlung von Kindern ab 10 Jahren mit T2DM nicht als zVT in Betracht käme. Gleiches gelte für den kürzlich zugelassenen Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Hemmer Dapagliflozin (1).

Beide Arzneimittel, Liraglutid und Dapagliflozin, sind für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM zugelassen (2, 3). Allerdings waren Liraglutid und Dapagliflozin sowohl zum Erscheinen der S3-Leitlinie *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter* aus dem Jahr 2015 als auch in der im April 2019 veröffentlichten Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft

(DDG), die zum Zeitpunkt der Beratung vorlag, noch nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Die Wirkstoffe finden dementsprechend noch keine Erwähnung in den damals verfügbaren deutschen Leitlinien (4, 5). In der zum jetzigen Zeitpunkt aktuellsten Praxisleitlinie der DDG (im Oktober 2022 erschienen) finden hingegen Inkretinmimetika bereits Einzug: So wird auch hier weiterhin Metformin als das Mittel der ersten Wahl angesehen, insofern keine Indikation für eine initiale Insulintherapie gegeben ist (Kriterien s. o.). Es wird erwähnt, dass neben Metformin auch langwirksame Inkretinmimetika im Kindes- und Jugendalter angewendet werden können (6). Zur Klasse der Inkretinmimetika zählt neben Liraglutid auch Exenatid. Exenatid ist seit Mai 2022 für die Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, zugelassen (7).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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. Damit stehen dem behandelnden Arzt und dem betroffenen Patienten eine breite Auswahl an Optionen zur Verfügung, so dass eine patientenindividuelle, partizipative Entscheidung in Abhängigkeit von der Behandlungsvorgeschichte und den individuellen Therapiezielen hinsichtlich der Therapieauswahl getroffen werden kann. Folglich ist aus Sicht von Lilly eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in zwei Teilpopulationen hinfällig.

Gemäß den aktuellsten Behandlungsempfehlungen der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahr 2021, die auch in der G-BA Niederschrift zitiert werden, soll Liraglutid bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren in Betracht gezogen werden, wenn die glykämische Kontrolle unter Metformin (+/- Basalinsulin) nicht erreicht wird (8). Auch in der im Oktober 2022 aktualisierten Praxisleitlinie der DDG werden allgemein Inkretinmimetika, und damit auch Liraglutid und Exenatid, als mögliche Alternative oder Ergänzung zu Metformin gesehen (6).

Aus Sicht der Experten der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie der DDG (AGPD) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED) sollte Liraglutid bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Metformin **in jedem Fall vor Insulin** verwendet werden, insbesondere aufgrund des positiven Einflusses von Liraglutid auf die Gewichtsentwicklung gegenüber einer häufig unter Insulin beobachteten Gewichtszunahme (9). Die Gewichtszunahme begünstigt eine weitere Zunahme der Insulinresistenz (10). Auch die Nationale Versorgungsleitlinie zur Behandlung erwachsener Patienten mit T2DM weist auf das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme sowie der Belastung der Patienten durch Insulin-Injektionen und der nötigen Anpassung des Alltags durch die Insulintherapie hin. Deshalb wird die Indikation einer dauerhaften Insulintherapie erst dann als gegeben gesehen, wenn andere Handlungsoptionen ausgeschöpft sind (11).

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Liraglutid bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM wirksam ist: Liraglutid (+/- Metformin) führt im Vergleich zu Placebo (+/- Metformin) bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu einer größeren Senkung des glykosylierten Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-Wertes. Das Sicherheits- und Pharmakokinetik-Profil erwies sich als vergleichbar mit dem der Erwachsenen (12). Auch in der ELLIPSE-Studie zeigte sich, dass ein doppelt so hoher Anteil der Patienten unter Liraglutid kombiniert mit Metformin (+/- Basalinsulin) einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von weniger als 7% erreichten als unter Metformin (+/- Basalinsulin) (13).

Am 15.11.2021 erfolgte die Indikationserweiterung für den Wirkstoff Dapagliflozin für Kinder im Alter von 10 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem T2DM in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM. Aufgrund der limitierten Therapieoptionen ist auch Dapagliflozin als zVT nach Auffassung von Lilly zu berücksichtigen. In einer Studie von Tamborlane et al. (2022) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit T2DM im Alter von 10 bis 24 Jahren zeigte Dapagliflozin zusätzlich zur Standardbehandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin und Insulin keine statistisch signifikante Änderung des HbA<sub>1c</sub> verglichen mit der Standardbehandlung Metformin, Insulin oder Metformin und Insulin allein. Die Hinzunahme von Dapagliflozin konnte das Risiko für schwere Hypoglykämien senken (14).

Exenatid wurde erst kürzlich (Mai 2022) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, zugelassen (7). Exenatid zeigte bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit T2DM in einer 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) eine statistisch signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub> gegenüber Placebo (15).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Indikation und zum Anwendungsgebiet von Dulaglutid sowie zu den Wirkstoffen der zVT entstammen den jeweiligen Fachinformationen (FI) (2, 16-19).

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2021 B 383) entnommen (1). Angaben zu Therapieempfehlungen entstammen den referenzierten Leitlinien, weiterführende Literatur wurde durch Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-383. 2022.
2. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza<sup>®</sup> 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September). 2020.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga<sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten Forxiga<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten (Stand: Juli). 2022.
4. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter- S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. 2015.
5. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Der Diabetologe. 2019;15(3):237-49.
6. Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie und Stoffwechsel. 2022;17(S 02):S145-S58.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation Bydureon<sup>®</sup> 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (Stand: Juli). 2022.
8. American Diabetes Association (ADA). 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care. 2021;44(Suppl 1):S180-s99.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2021.

10. Veyder-Malberg C, Furthner D, Dalus C, Maruszczak K, Schneider A-M, Weghuber D. GLP-1-Analoga in der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021;169(3):253-7.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung 2. Auflage, Version 1. 2021.
12. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, Jacobsen LV, Hale PM, Arslanian S. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(10):679-87.
13. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019;381(7):637-46.
14. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(5):341-50.
15. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, Shehadeh N, Al-Abdulrazzaq D, Vazquez EM, et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2022:dc212275.
16. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: März). 2023.
17. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Humalog® (Stand September). 2020.
18. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: September). 2022.
19. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin® (Stand: August 2020). 2020.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Einleitung

TDM2 bei Kindern und Jugendlichen ist eine schwere Erkrankung, die mit akuten Komplikationen und Folgeerkrankungen sowie einer erhöhten Mortalität einhergeht. Obwohl

der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit T2DM an der Gesamtzahl der Diabeteserkrankungen eher gering ist, hat die Häufigkeit des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren zugenommen, parallel zum Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas (1-4). Eine repräsentative Eltern-Umfrage, welche durch die Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) und das Else Kröner-Fresenius-Zentrum (EKFZ) für Ernährungsmedizin an der Technischen Universität München 2022 vorgestellt wurde, zeigt die massiven Folgen der Corona-Pandemie für die Kindergesundheit auf. Besonders die Altersgruppe der 10- bis 12-Jährigen ist betroffen: Jedes dritte Kind dieser Altersgruppe verzeichnet eine deutliche Gewichtszunahme (5).

Bei Kindern und Erwachsenen ist die Pathophysiologie des T2DM weitgehend vergleichbar, allerdings ist der Verlauf der Erkrankung, wenn sie im Kindes- oder Jugendalter erstmalig diagnostiziert wird, progressiver und aggressiver als bei Erwachsenen (6-9).

Pathophysiologisch handelt es sich beim T2DM um eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, die auf einer Insulinresistenz und einem relativen Insulinmangel beruht. Sie ist durch den Leitbefund einer Hyperglykämie, also einem chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel, gekennzeichnet. Folgen der chronischen Hyperglykämie sind Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der Kapillaren in der Retina und der Niere sowie Makroangiopathien, d. h. Schädigungen der größeren kardialen, zerebralen und peripheren Gefäße.

### **Pathogenese**

Pathophysiologisch liegt dem T2DM ein chronischer Prozess zugrunde, der schon vor der manifesten Hyperglykämie beginnt. Prospektiv erhobene Daten zeigen, dass es bereits Jahre vor einer Manifestation zu einer Zunahme einer Insulinresistenz kommt (siehe auch Abschnitt Symptomatik und Krankheitsverlauf und Abbildung 3-3). Unter Insulinresistenz versteht man ein herabgesetztes Ansprechen von Körperzellen auf das Hormon Insulin. Wenn die  $\beta$ -Zellsekretionskapazität nicht mehr ausreicht, die Insulinresistenz zu kompensieren, kommt es zur manifesten Hyperglykämie mit einem parallelen Anstieg von postprandialer und Nüchtern-Glukose. Die  $\beta$ -Zellfunktion nimmt dann über die Jahre ab, so dass es bei einigen Patienten zu einem nahezu absoluten Insulinmangel kommt, der therapeutisch mit Insulin behandelt werden muss.

Während die Ursachen der verminderten  $\beta$ -Zellfunktion am ehesten genetisch bedingt sind und durch eine lokale Entzündung verstärkt werden, spielen weitere pathophysiologische Vorgänge eine Rolle (Abbildung 3-1), die zur erhöhten Insulinresistenz und Hyperglykämie führen. Dies sind z. B. eine gesteigerte Glukagonsekretion der  $\alpha$ -Zellen des Pankreas, eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese, eine gestörte Appetitregulation, eine verringerte Glukoseaufnahme des Skelettmuskels und eine gesteigerte Glukoseresorption der Niere. Das Fettgewebe mit gesteigerter Lipolyse trägt zur erhöhten Insulinresistenz bei. Darüber hinaus wird auch dem Gastrointestinaltrakt eine Beteiligung zugesprochen, da über einen verminderten Inkretineffekt die physiologische Blutzuckerregulation über Insulin gestört ist (10, 11).

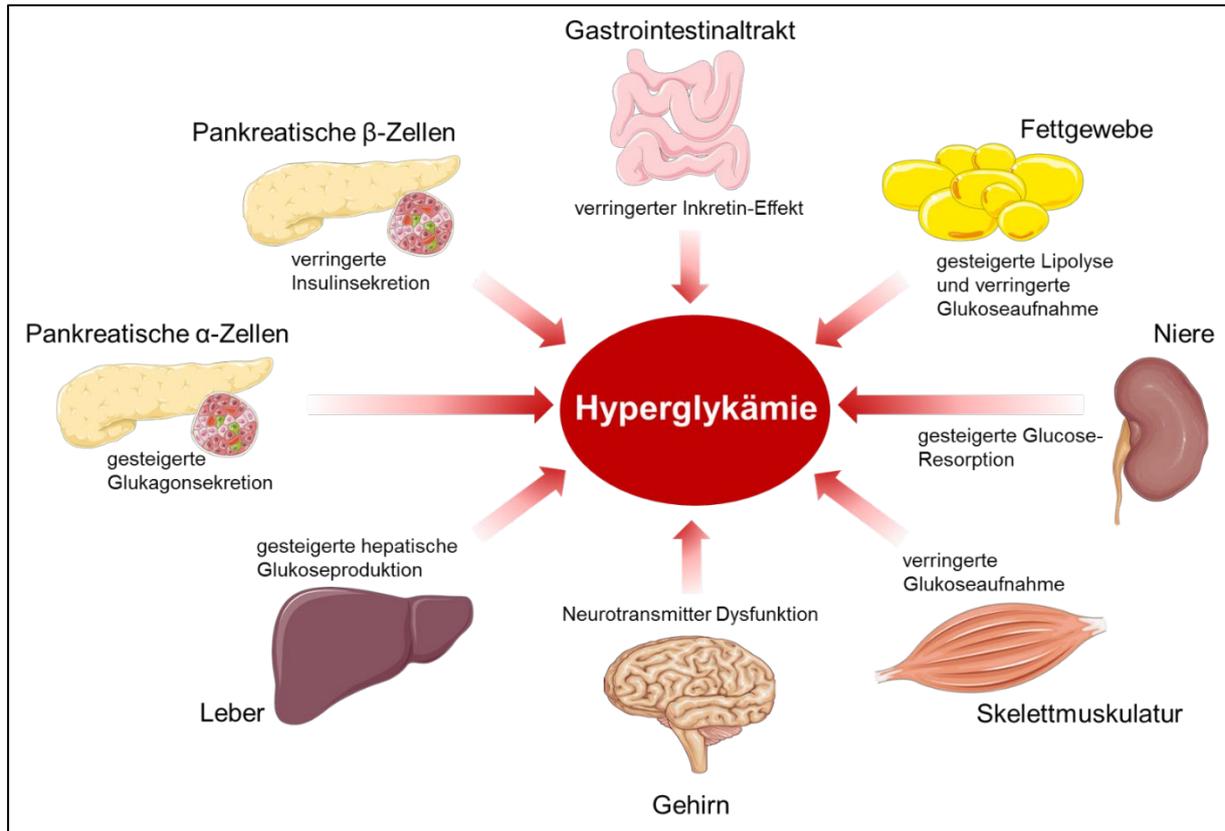


Abbildung 3-1: Stoffwechselveränderungen bei T2DM

T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.

Quelle: modifiziert nach (12).

### Rolle der Inkretine

Der Inkretineffekt bezeichnet die Beobachtung, dass unter physiologischen Bedingungen der Insulinspiegel im Serum nach enteraler Glukosegabe stärker ansteigt als nach parenteraler Glukosezufuhr (13). Dieses Phänomen ist beim Stoffwechselgesunden für bis zu 70% der nahrunginduzierten Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen verantwortlich (14). Es wurden zwei Peptide als Inkretine identifiziert, die für diesen Effekt verantwortlich sind: Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1) sowie das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP). Beide werden nach Nahrungsaufnahme bei erhöhten Serumglukosespiegeln aus endokrinen L-Zellen (GLP-1) bzw. K-Zellen (GIP) des Darms sezerniert und gelangen über den Blutkreislauf zu jeweils verschiedenen Zielorganen (15), wo sie ihre stimulierende Wirkung auf die glukoseinduzierte Insulinsekretion entfalten (16).

Das endogene Hormon GLP-1 bindet im ersten Schritt selektiv an den GLP-1-Rezeptor, der zur Familie der G-Protein-gekoppelten 7-Transmembranrezeptoren gehört (15, 17, 18). Durch die Bindung an GLP-1-Rezeptoren in der Zellmembran der  $\beta$ -Zellen des Pankreas stimuliert GLP-1 eine Signalkaskade, die zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphats und der Kalziumionenkonzentration führt, in dessen Folge Insulin sezerniert wird (insulinotrope Wirkung) (19, 20). Zu den GLP-1 vermittelten Effekten im Pankreas gehören neben der glukoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion eine

Steigerung der Proteinbiosynthese von Insulin, Glucokinase und des Glukosetransporters (21). Zudem konnte in Tierversuchen beobachtet werden, dass GLP-1 die Proliferation von  $\beta$ -Zellen stimuliert, welches in Folge zu einer vermehrten  $\beta$ -Zellenmasse und einer erhöhten Insulinfreisetzung führen kann (22-25). Neben der insulinstimulierenden Wirkung übt GLP-1 eine hemmende Wirkung auf die Glukagonsekretion der  $\alpha$ -Zellen aus, wodurch die Gluconeogenese und die Glykogenolyse in der Leber herabgesetzt werden (26-28). Dieser Effekt könnte auch indirekt zustande kommen, da die Expression des GLP-1-Rezeptors auf den pankreatischen  $\alpha$ -Zellen nicht eindeutig geklärt ist (29-31).

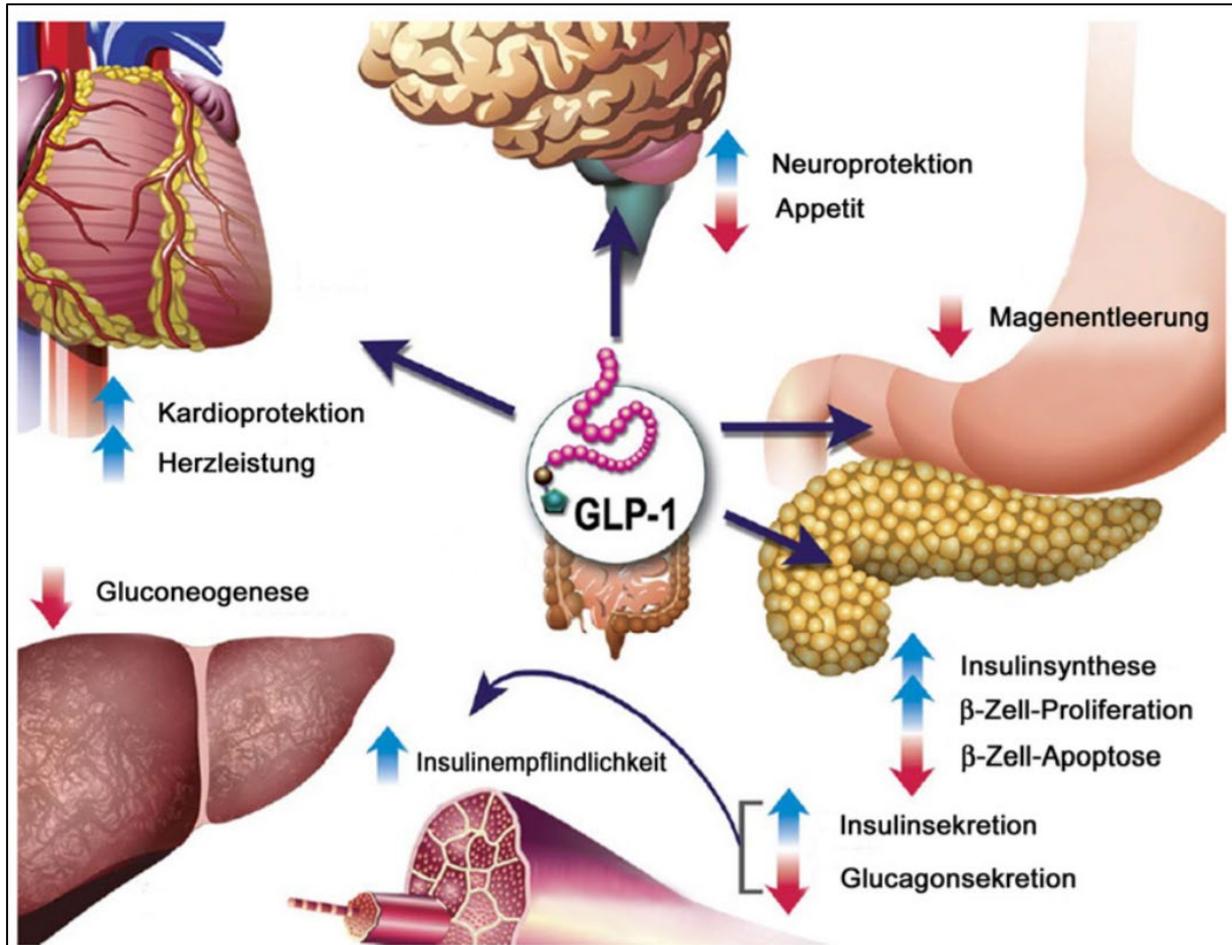


Abbildung 3-2: GLP-1-Effekte auf verschiedene Zielgewebe und Organsysteme mit Fokus auf die Beeinflussung des systemischen Glukosestoffwechsels

GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1.

Quelle: modifiziert nach (32).

Rezeptoren für GLP-1 konnten neben den pankreatischen Zellen in verschiedenen Geweben, darunter im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in Herz, Nieren, Gehirn, Lunge und im Darm, nachgewiesen werden (26, 28) (siehe Abbildung 3-2). Die beim Menschen bisher beobachtete und beschriebene extrapankreatische Wirkung von GLP-1 bezieht sich vor allem auf eine Hemmung der Magenmotilität mit verzögerter Magenentleerung und auf die Erzeugung eines Sättigungsgefühls. Beide Effekte tragen über eine verzögerte Resorption bzw. reduzierte Nahrungsaufnahme wahrscheinlich auch zu einer Reduktion der

Blutglukosekonzentration und zu der unter GLP-1-Analoga beobachteten Gewichtsreduktion bei (15, 33, 34).

Nach neuesten Erkenntnissen steht der verminderte Inkretineffekt bei erwachsenen Patienten mit T2DM im Zusammenhang mit dem Rückgang der GLP-1-Wirkung. Es wird vermutet, dass die verminderte Insulinsekretion, die erhöhte Insulinresistenz sowie die Hyperglykämie zu der Abnahme der GLP-1-Rezeptorexpression führen, was sich zu einer GLP-1-Resistenz entwickeln kann (35). Zudem sind ein hohes Gewicht bzw. ein hoher Body-Mass-Index (BMI) Prädiktoren für eine niedrige GLP-1-Antwort (36). Ein weiterer Faktor, der zur Verminderung des Inkretineffekts beiträgt, ist, dass GIP unter hyperglykämischen Bedingungen nicht als insulinotropes Hormon wirken kann (37).

Eine exogene Verabreichung von GLP-1, entweder durch subkutane oder intravenöse Injektion, führt zu einer erhöhten, supraphysiologischen GLP-1-Konzentration im Blutplasma. Daraus folgt eine angemessene Insulinantwort unter hyperglykämischen Bedingungen, wodurch der Inkretineffekt wiederhergestellt wird (37).

Des Weiteren übt das Inkretinhormon GLP-1 einen positiven Einfluss auf die pathophysiologischen metabolischen Vorgänge beim T2DM, wie die Stimulation der Insulinsekretion und die Hemmung der Glukagonsekretion, der Glukoneogenese, der Magenentleerung sowie des Appetits aus (38).

### Risikofaktoren

Nach heutigem Wissensstand liegt der Pathologie des T2DM ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, das auf eine genetisch bedingt erhöhte Erkrankungsbereitschaft trifft (39, 40): Genetische Faktoren und Faktoren des individuellen Lebensstils können die Manifestation des T2DM begünstigen (41) (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Prädisponierende Faktoren für einen T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Nicht beeinflussbare Faktoren	Beeinflussbare Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• positive Familienanamnese</li> <li>• Ethnizität</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• intrauterine Entwicklung (fetale Programmierung)</li> <li>• Gestationsdiabetes (in der Familienanamnese)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (viszerale) Adipositas</li> <li>• Dyslipidämie</li> <li>• Glukoseintoleranz</li> <li>• Insulinresistenz von Leber-, Fett-, und Muskelgewebe</li> <li>• starker Zuckerkonsum, energiereiche, ballaststoffarme Nahrung</li> <li>• körperliche Inaktivität</li> <li>• diabetogene Umwelt (u. a. Deprivation = Benachteiligung durch Mangel an Ressourcen)</li> <li>• diabetogene Medikamente</li> </ul>

Nicht beeinflussbare Faktoren	Beeinflussbare Faktoren
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schlechter Schlaf (obstruktive Schlafapnoe)</li> <li>• Depression</li> </ul>
<p>T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus. Quelle: modifiziert nach (1, 41).</p>	

Für die Entwicklung des T2DM spielen genetische Komponenten eine bedeutsame Rolle: Mehr als 50% der Jugendlichen mit T2DM besitzen mindestens einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls an T2DM erkrankt ist (42). Wenn beide Elternteile von einer T2DM-Erkrankung betroffen sind, besitzen die Kinder ein 70% erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an T2DM zu erkranken (43). Auch die Entwicklung von hohem Körpergewicht bzw. Adipositas ist genetisch bedingt (44). Hohes Körpergewicht bzw. Adipositas und ein Bewegungsmangel stellen den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer T2DM-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter dar (45). Adipöse Kinder leiden an Hyperinsulinämie und haben im Vergleich zu nicht adipösen Kindern einen um etwa 40% niedrigeren insulinstimulierten Glukosestoffwechsel (46). Diese Faktoren beschleunigen die Entwicklung des T2DM: Durch den niedrigen insulinstimulierten Glukosestoffwechsel kommt es zu einer kompensatorischen Hyperinsulinämie, in der die  $\beta$ -Zellen vermehrt Insulin produzieren. Dies setzt die  $\beta$ -Zellen unter chronisch erhöhten Stress, wodurch es nach einer Weile zu einer Ermüdung und damit zu einer reduzierten Insulinproduktion kommt. Der niedrige Insulinspiegel in Kombination mit der Insulinresistenz der Zellen führt zu einem chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel und zur Manifestation des T2DM (45).

Auch die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier) und das weibliche Geschlecht begünstigt die Entwicklung des T2DM (1, 4, 45). Weitere Risikofaktoren des T2DM sind Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen, wie arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, polyzystisches Ovarialsyndrom sowie Acanthosis nigricans (1). Auch pränatale Bedingungen wie Gestationsdiabetes mellitus der Mutter sowie pränatale Unterernährung als intrauteriner Faktor können dauerhafte Veränderungen des Glukosestoffwechsels im Embryo verursachen, was das Risiko einer Insulinresistenz bzw. T2DM erhöht (47). Sowohl ein niedriges als auch ein zu hohes Geburtsgewicht gelten als Indikatoren für eine mangelhafte Fetalernährung und stehen in Verbindung mit dem Auftreten von metabolischen Erkrankungen, wie zum Beispiel T2DM sowie kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben (48).

Das Alter spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von T2DM bei Kindern und Jugendlichen. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose von T2DM bei Kindern und Jugendlichen beträgt 12 bis 14 Jahre, der Beginn einer T2DM-Erkrankung im präpubertären Alter kommt seltener vor. Während der Pubertät nimmt die Insulinsensitivität um etwa 30% ab (2). Verbunden mit Adipositas oder der Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen des Pankreas kann dies zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz oder des T2DM führen (49). Die abnehmende Insulinsensitivität steht im Zusammenhang mit einer

kompensatorischen Zunahme der Insulinsekretion (50). Die Plasmainsulinspiegel steigen stetig und erreichen während der Pubertät den Höhepunkt, um danach bis zum dritten Lebensjahrzehnt auf präpubertäre Werte zurückzukehren (2). Es wird vermutet, dass die zunehmende Sekretion von Wachstumshormonen in dieser Phase ein ursächlicher Faktor für die Insulinresistenz ist (46).

Zusammenfassend erhöht eine Adipositas und der Beginn der Pubertät das Risiko, dass sich aus der entsprechenden Veranlagung, basierend auf dem ethnischen Hintergrund, der genetischen Prädisposition sowie den intrauterinen Faktoren, eine manifeste T2DM-Erkrankung entwickelt (1).

### **Symptomatik und Krankheitsverlauf**

Dem manifesten T2DM geht der sogenannte Prädiabetes voraus. Dabei handelt es sich um eine Vorstufe des Diabetes mellitus, bei der bereits ein gestörter Blutglukosestoffwechsel vorliegt. Prädiabetes ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Nüchternglukose, durch eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) oder durch einen erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert, wobei die Werte noch unterhalb der diagnostischen Kriterien einer T2DM-Erkrankung liegen. Es besteht ein hohes Risiko einer Progression zum manifesten T2DM (51, 52). Bei Erwachsenen geschieht dies in einem allmählichen Prozess über 5 bis 10 Jahre. Es wird angenommen, dass die Übergangszeit zwischen IGT und dem manifesten T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen verkürzt ist. Eine mögliche Erklärung könnte eine schnellere Verschlechterung der  $\beta$ -Zellfunktion darstellen (53).

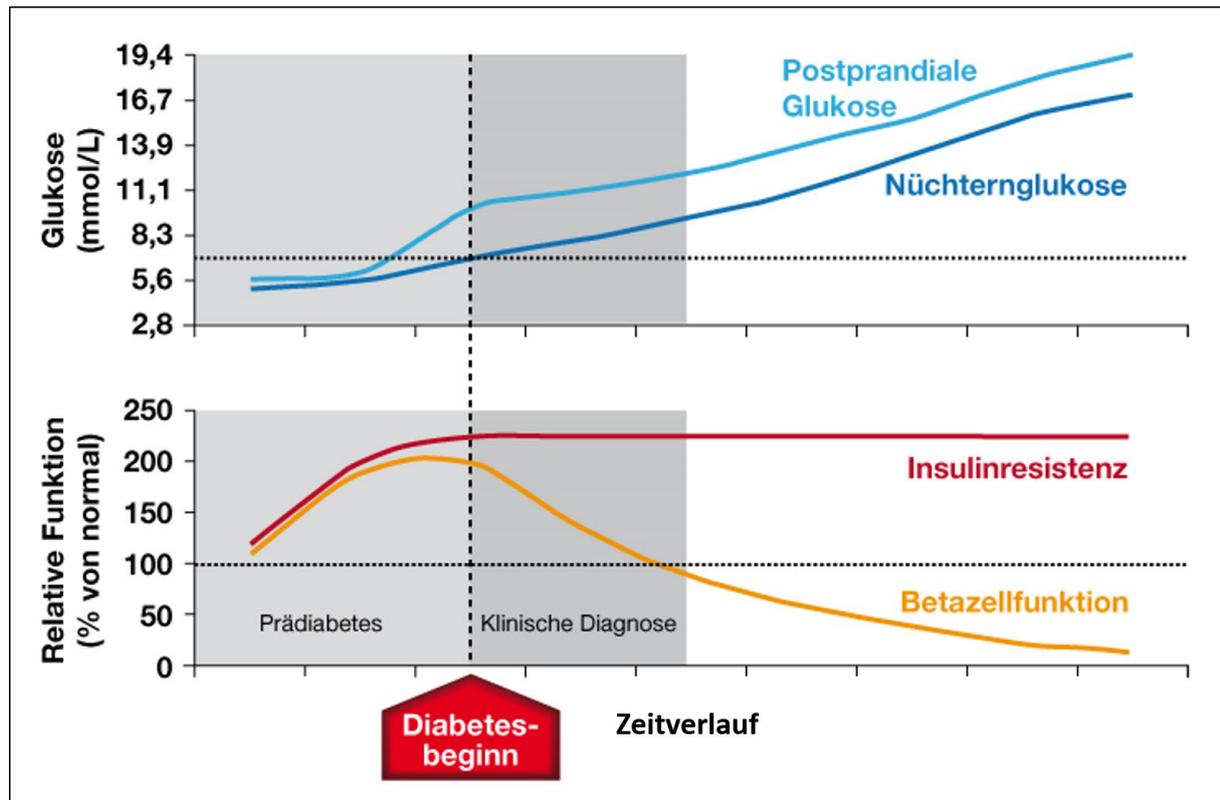


Abbildung 3-3: Die natürliche Progression des T2DM

mmol/L: Millimol/Liter; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.

Quelle: modifiziert nach (11).

Diabetestypische Symptome sind krankhaft gesteigertes Durstgefühl (Polydipsie) und krankhaft erhöhte Urinausscheidung (Polyurie), bedingt durch einen erhöhten Blutglukosespiegel, und unphysiologisch hohe Ausscheidung von Glukose mit dem Urin (Glukosurie). Diese treten nur bei einem Teil der Patienten mit T2DM auf (10). Die klinische Symptomatik des T2DM tritt meistens erst nach längeren Phasen einer Hyperglykämie in Erscheinung. Daher wird T2DM oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium erkannt. Faktoren wie ein metabolisches Syndrom<sup>1</sup> mit Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und arteriellem Bluthochdruck, treten häufig gemeinsam mit T2DM auf und haben eine prädisponierende Wirkung auf die Pathogenese des T2DM (z. B. Adipositas mit Insulinresistenz). Darüber hinaus erhöhen sie das Risiko von Folgeerkrankungen, die häufig mit T2DM assoziiert sind (10) und die bereits bei Diagnose vorhanden sein können.

T2DM ist mit einem erhöhten Risiko vaskulärer Folgeerkrankungen verbunden, die im Wesentlichen auf die chronische Hyperglykämie, Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen zurückzuführen sind, welche oft schon Jahre bestehen, bevor der eigentliche Diabetes diagnostiziert wird. Man unterscheidet die vor allem durch chronische

<sup>1</sup> Das metabolische Syndrom bezeichnet das gleichzeitige Auftreten mehrerer bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren, darunter Insulinresistenz, abdominale Fettleibigkeit, Fettstoffwechselstörung und Bluthochdruck (54).

Hyperglykämie bedingten Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der Kapillaren in der Retina und der Niere und die als Makroangiopathien bezeichneten Schädigungen der größeren kardialen, zerebralen und peripheren Gefäße. Auch Neuropathien sind bei Diagnose bereits häufig vorhanden. Die Genese der Neuropathien ist nicht gänzlich geklärt, ein Beitrag der Mikroangiopathie wird hier angenommen.

Neben den hier beschriebenen chronischen Begleiterkrankungen können beim T2DM auch akute Komplikationen auftreten, wie (meist therapiessoziierte) Hypoglykämien oder hyperglykämische Entgleisungen bis hin zur Ketoazidose bzw. dem hyperosmolaren diabetischem Koma.

### **Kardiovaskuläres Risiko**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Todesursache bei Erwachsenen mit T2DM (42). Die zuvor beschriebene Makroangiopathie manifestiert sich als Herz-Kreislauf-Erkrankung und bestimmt sowohl die Prognose als auch die Lebenserwartung der betroffenen Patienten (55). Die klinischen Langzeitkomplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall treten normalerweise zwar erst in späteren Lebensjahrzehnten auf, doch der Prozess der Krankheitsentstehung beginnt bereits in der Kindheit. Die Vorerkrankungen des T2DM, wie Adipositas im Kindesalter und das metabolische Syndrom, tragen zu einem schnellen Fortschreiten der Arteriosklerose, der Verkalkung der Koronararterie sowie Karotis-Erkrankungen im Erwachsenenalter bei (42). Entsprechend dazu zeigen Autopsie-Studien an Jugendlichen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck, hohe Triglycerid-Werte und niedriges High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterin die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten früher Phasen von Arteriosklerose erhöhen (56-58). Ein erhöhter BMI gilt somit als Prädiktor sowohl für die Entwicklung von T2DM als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen (42). Risikofaktoren für makrovaskuläre Erkrankungen sind mit dem T2DM häufig vergesellschaftet, so tragen z. B. Faktoren des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Hypertriglyceridämie, niedriges HDL, Hypertonie, erhöhter Nüchternblutzucker, aber auch eine lange bestehende Diabeteserkrankung mit Nierenerkrankung (niedrige glomeruläre Filtrationsrate-Werte, Proteinurie, Mikroalbuminurie) dazu bei (59, 60).

Eine Expression des GLP-1-Rezeptors in kardiovaskulären Geweben ist belegt und eine Vielzahl präklinischer und klinischer Studien zeigen, dass GLP-1-RA einen deutlichen Effekt auf das Herz-Kreislauf-System haben (26, 61-63).

### **Diagnostik**

Diabetesverdacht besteht bei der entsprechenden typischen Symptomatik und/oder bei erhöhtem Diabetesrisiko. Zur Früherkennung des T2DM soll ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI >90. Perzentile) und Vorliegen mindestens zweier weiterer Risikofaktoren ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) erfolgen. Die weiteren Risikofaktoren umfassen T2DM bei Verwandten 1.-2. Grades, Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier), extreme Adipositas (BMI >99,5. Perzentile) und Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierten Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans).

Die Kriterien einer T2DM-Diagnose bei Kindern und Jugendlichen entsprechen denen für Erwachsene (1). Es werden die folgenden Kriterien herangezogen:

- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von  $\geq 200$  Milligramm (mg)/Deziliter (dL) ( $\geq 11,1$  Millimol [mmol]/Liter [L])
- Nüchtern-Plasmaglukose von  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L)
- OGTT-2-Stunden-Wert im venösen Plasma  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L)
- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol Hämoglobin) (64).

Diese Kriterien werden schrittweise untersucht. Treffen die Kriterien für die Nüchternglukose und OGTT auf asymptotische Patienten zu, ist das Ergebnis durch eine erneute Testung an einem weiteren Tag zu bestätigen (1).

Zur Abgrenzung des T2DM vom Typ 1-Diabetes mellitus (T1DM) werden zusätzliche Laboruntersuchungen zur Bestimmung des C-Peptidspiegels bzw. der diabetesspezifischen Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA) empfohlen. Negative Diabetes-spezifische Autoantikörper, ein erhöhter C-Peptidspiegel sowie eine fehlende oder geringe Ketoseneigung sind charakteristisch für den T2DM. Klinische Zeichen sind ein schleichender Beginn der Erkrankung, Übergewicht und Zeichen der Insulinresistenz. Wichtige Indikatoren können des Weiteren die positive Familienanamnese und die ethnische Zugehörigkeit sein. Die Unterscheidung zwischen den Typen von Diabetes mellitus ist unmittelbar entscheidend für die Planung der Therapie (1).

Nach der initialen Diagnose einer T2DM-Erkrankung sind diagnostische Verfahren zur Erkennung von diabetischen Folgeerkrankungen und Komorbiditäten anzuschließen (1).

## Therapie

Für Deutschland liegt die S3-Leitlinie *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter* aus dem Jahr 2015 vor, die sich derzeit in der Überarbeitung befindet (1). Aktuellere Evidenz lässt sich der 2022 erschienenen deutschen Praxisleitlinie der DDG und der im Jahr 2021 erschienenen Behandlungsempfehlung der ADA entnehmen (4, 65).

Als Haupttherapieziel wird in den Leitlinien eine Senkung der Blutzuckerwerte genannt. Die nationalen Empfehlungen geben einen Zielwert von Nüchternglukose  $< 126$  mg/dL und ein  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $< 7\%$  an (1, 4, 65).

Die Blutzucker-Zielwerte sollen zunächst durch Lebensstilveränderungen individuell erzielt werden. Können die Patienten damit keine ausreichende Senkung der Blutzuckerwerte erreichen, ist zusätzlich eine Behandlung mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln angezeigt. Hierbei empfehlen alle Leitlinien übereinstimmend Metformin (Biguanide) als Mittel der ersten Wahl für die medikamentöse Therapie von pädiatrischen Patienten mit T2DM (1, 4, 65). Metformin ist zugelassen für die Therapie des T2DM, insbesondere bei übergewichtigen

Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Metformin bewirkt eine Senkung des Blutzuckerspiegels durch die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese. Die Einnahme von Metformin erfolgt oral und in Abhängigkeit des Blutzuckerspiegels und des Nebenwirkungsprofils (66).

Des Weiteren sind in Deutschland für Kinder und Jugendliche von 10 bis 17 Jahren neben Metformin der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin und die GLP-1-RA, die auch als Inkretinmimetika bezeichnet werden, Dulaglutid, Liraglutid und Exenatid zugelassen (1, 4, 67-70). In der 2022 erschienenen Praxisempfehlung der DDG werden langwirksame Inkretinmimetika als Alternative oder Ergänzung zu Metformin genannt (siehe Abbildung 3-4) (4).

Auch in den aktuellsten Behandlungsempfehlungen der ADA wird Liraglutid als Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beschrieben, wenn die glykämische Kontrolle unter Metformin (+/- Basalinsulin) nicht erreicht wird (65). Aus Sicht der Experten der AGPD und der DGKED sollte Liraglutid bei Nichtverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Metformin in jedem Fall vor Insulin verwendet werden, insbesondere aufgrund des positiven Einflusses von Liraglutid auf die Gewichtsentwicklung gegenüber einer häufigen Gewichtszunahme unter Insulin bei erhaltener Insulinsekretion der Jugendlichen (71).

Dulaglutid und Exenatid werden 1x wöchentlich subkutan injiziert, Liraglutid wird 1x täglich subkutan injiziert. Die GLP-1-RA fördern glukoseabhängig über die Bindung an den GLP1-Rezeptor die Insulinsekretion und senken gleichzeitig die Sekretion von Glucagon (67, 69, 70). Dapagliflozin, ein selektiver und reversibler Inhibitor des SGLT-2 in der Niere, wird 1x täglich als Tablette eingenommen. Die Inhibition von SGLT-2 senkt die renale Glukose-Reabsorption und führt zur Glukoseausscheidung mit dem Harn (68).



Abbildung 3-4: Behandlungsalgorithmus für T2DM bei Kindern und Jugendlichen

dL: Deziliter; L: Liter; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; mg: Milligramm; mmol: Millimol; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.

Quelle: modifiziert nach (4).

Bei Patienten mit einem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\geq 9\%$  (ADA-Leitlinie:  $\geq 8,5\%$ ) oder einer spontanen Hyperglykämie mit einer PG-Konzentration  $\geq 250$  mg/dL und bei Zeichen des absoluten Insulinmangels (Ketonurie, Ketoazidose) wird eine initiale Insulintherapie empfohlen. Insulin soll gemäß der nationalen Leitlinien außerdem gegeben werden, wenn eine alleinige Therapie mit Metformin nicht erfolgreich war oder wenn eine Metformin-Unverträglichkeit vorliegt. Für Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle, trotz Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wird lediglich eine Intensivierung ihrer Insulintherapie als weitere Behandlungsmöglichkeit empfohlen (siehe Abbildung 3-4) (1, 4, 65).

Von den kurz- und langwirksamen Insulinen ist gemäß Leitlinien ein individuelles Insulinregime für jeden Patienten zu wählen, wobei grundsätzlich die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden soll. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. Im pädiatrischen Bereich ist insbesondere die Kombination eines Basalinsulins mit Metformin, eine CT und die ICT relevant (1, 4). Die CT ist charakterisiert durch eine vorgegebene Insulindosis und der Abfolge und Größe der Mahlzeiten. Es werden in der Regel fixe Insulinmischungen verwendet, die 2x täglich zum Frühstück und Abendessen verabreicht werden. Diese Form der Insulintherapie benötigt einen festen Kostplan und ist wenig flexibel. Die ICT erfordert mindestens drei

Insulininjektionen pro Tag, wobei neben dem Basalinsulin zu den Mahlzeiten kurzwirksames Bolusinsulin verabreicht wird (Basal-Bolus-Prinzip). Zwar sind Patienten unter einer ICT verglichen mit der CT deutlich flexibler hinsichtlich ihrer Essgewohnheiten, jedoch ist hier ein häufiges Glukosemonitoring vorzunehmen (72).

Neben den genannten Maßnahmen besteht eine Notwendigkeit der patientenindividuellen Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen, Komorbiditäten sowie begleitender Risikofaktoren (1, 73). Eine umfassende Beratung und Aufklärung sowie die Optimierung der Stoffwechselkontrolle soll Risikofaktoren reduzieren und die Entstehung bzw. das Fortschreiten mikro- und makrovaskulärer Erkrankungen verhindern. Diese Maßnahmen werden besonders für Jugendliche mit beginnender Retinopathie, einer persistierenden Mikroalbuminurie oder einem Bluthochdruck empfohlen. Zudem sollten jährlich ärztliche Untersuchungen zur Überwachung und Vorbeugung der potenziellen mikrovaskulären Folgekomplikationen erfolgen (73).

Zur Kontrolle der glykämischen Stoffwechseleinstellung soll mindestens alle drei Monate eine Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes erfolgen (1).

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation für das vorliegende Modul 3 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.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

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 (74). Zu den Folgeschäden gehören Neuropathien, Retinopathien und Niereninsuffizienz, aber auch kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall (52, 74-76). Die Komplikationen treten sehr früh im Verlauf der Erkrankung auf oder sind schon zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden (77). Insbesondere unter dem Aspekt der komplexen Pathophysiologie und der natürlichen Progredienz der Erkrankung ist es wichtig, die verschiedenen zugrundeliegenden Pathomechanismen therapeutisch zu adressieren und wirksame Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen (10, 78).

### ***Limitierte Behandlungsoptionen***

Bis vor wenigen Jahren waren Metformin und Insuline die einzigen Wirkstoffe, die für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zugelassen waren (79). 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.

#### *Metformin*

Obwohl die Therapie mit Metformin bei pädiatrischen Patienten wirksam und sicher ist (80), ist der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen mit ca. 50% recht hoch, wie in der TODAY-Studie gezeigt wurde (81). Sobald die Metformin-Monotherapie für das Erreichen der Blutzuckerziele nicht mehr ausreicht, verschlechtert sich die Blutzuckerkontrolle tendenziell rasch (82). Die Einnahme von Metformin löst bei über der Hälfte der Kinder und Jugendlichen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Appetitverlust oder einen metallischem Mundgeschmack aus (81). Diese Nebenwirkungen treten insbesondere zu Beginn der Metforminbehandlung auf (66), bei ca. 5% der Patienten persistieren diese jedoch und führen teilweise zum Absetzen der Medikation (1).

#### *Liraglutid*

Im Jahr 2019 wurde der GLP-1-RA Liraglutid in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und der EU für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zugelassen, basierend auf den Ergebnissen der Phase III-ELLIPSE-Studie (83). Dies war die erste neue Produktzulassung für pädiatrische Patienten mit T2DM seit 20 Jahren. In der ELLIPSE-Studie konnte bei Kindern und Jugendlichen ein blutzuckersenkender Effekt von Liraglutid gegenüber Placebo festgestellt werden (83), bei adipösen Kindern von 12 bis 17 Jahren zeigte Liraglutid zudem eine statistisch signifikante Reduktion des BMI verglichen mit Placebo (84). Als Nebenwirkung wurden leichte gastrointestinale Beschwerden registriert (67). Liraglutid wird als tägliche, subkutane Injektion mittels Pen angewendet. In der 2022 erschienenen Praxisempfehlungen der DDG werden langwirksame Inkretinmimetika wie Liraglutid im Behandlungsalgorithmus als Alternative oder Ergänzung zu Metformin genannt (siehe Abbildung 3-4) (4). Die aktuellsten Behandlungsempfehlungen der ADA sehen Liraglutid als Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche, wenn die glykämische Kontrolle unter Metformin (+/- Basalinsulin) nicht erreicht wird (65).

#### *Dapagliflozin*

Der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin wurde Ende 2021 in der EU für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren zugelassen. In der zulassungsbegründenden Studie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit T2DM von 10 bis 24 Jahren zeigte Dapagliflozin, zusätzlich zur Standardbehandlung (Metformin, Insulin oder Metformin und Insulin), keine statistisch signifikante Änderung des HbA<sub>1c</sub> verglichen mit der Standardbehandlung allein. Die Hinzunahme von Dapagliflozin konnte das Risiko für schwere Hypoglykämien senken (85). Die über die klinischen Studien hinweg am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Genitalinfektionen. Als weitere häufige Nebenwirkungen können u. a. Harnwegsinfektionen,

Schwindel, Hautausschlag, erschwerte oder schmerzhafte Blasenentleerung (Dysurie) und eine erhöhte Urinausscheidung (Polyurie) vorkommen (68).

### *Exenatid*

Im Jahr 2022 wurde Exenatid als zweiter GLP-1-RA in der EU für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zugelassen. Exenatid zeigte bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit T2DM in einer 24-wöchigen RCT eine statistisch signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub> gegenüber Placebo. Bei etwa einem Viertel der Patienten traten gastrointestinale Symptome auf, die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im oberen Teil des Abdomens (86).

### *Insuline*

Insulin ist das älteste Medikament zur Glukosesenkung und spielt bei der Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen eine wichtige Rolle, wenn andere Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind (72). Allerdings erfordert die Anwendung einer Insulintherapie einen hohen Schulungsaufwand, da die Selbstkontrolle der Blutglukose zuverlässig praktiziert werden sollte. Anpassungen der Dosis sind bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen vorzunehmen (72). Dies stellt eine besondere Schwierigkeit für Kinder und deren Betreuer dar, da der Bewegungsdrang von Kindern sehr unterschiedlich sein kann. Auch kann die Gabe von Insulin zu Hypoglykämien oder einer unerwünschten Gewichtszunahme führen und stellt aufgrund der in sehr engen Zeitabständen benötigten Injektionsgaben und der nötigen umfangreichen Anpassungen der Ess- und Bewegungsgewohnheiten bei der CT bzw. des engmaschigen Monitorings bei der ICT eine starke Belastung im Alltag des Patienten dar.

### **Herausforderung bei der Compliance in der Zielpopulation**

Probleme mit der Compliance und der Therapietreue erschweren die Behandlung des pädiatrischen T2DM. In der Allgemeinpraxis gehen viele Kinder und Jugendliche mit T2DM der Nachbeobachtung verloren (87). In einer Studie mit nicht-hispanischen schwarzen Jugendlichen brachen 39% der Patienten innerhalb von zwei Jahren und 78% der Patienten innerhalb von fünf Jahren die Therapie ab (74). Allgemeine Faktoren, die eine schlechte Therapietreue und Compliance bei Erwachsenen mit T2DM und anderen chronischen Krankheiten anzeigen, fallen bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM noch mehr ins Gewicht; hierzu zählen jüngeres Alter, niedrigeres Einkommen, geringere Bildung und eine fehlende familiäre Unterstützung (88).

Je komplexer eine antidiabetische Therapie im Hinblick auf die Medikamentenapplikation, wie die Art der Anwendung, Häufigkeit bzw. die Notwendigkeit von Blutglukosekontrollen ist, umso schlechter lässt sich die Behandlung in den Alltag integrieren und umso negativer wird die Lebensqualität der Patienten beeinflusst (72, 89, 90). Die Abhängigkeit der Medikamenteneinnahme von bestimmten Mahlzeiten und die Notwendigkeit, regelmäßig Mahlzeiten zu sich zu nehmen, um z. B. Hypoglykämien zu vermeiden, reduziert die Flexibilität der Betroffenen, aber auch des betreuenden Umfeldes. Auch die Notwendigkeit einer Abstimmung von körperlicher Aktivität mit einer antidiabetischen Therapie bzw. die

Berücksichtigung von Situationen, welche die Insulinsensitivität verbessern, oder von bestimmten Begleitmedikationen, erhöht ihre Komplexität (72).

In einer Patientenpräferenzstudie mit 291 erwachsenen T2DM-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine hohe Flexibilität im Alltagsleben und ein geringer Therapieaufwand für eine injektale Diabetestherapie für die Patienten von Bedeutung sind. Zudem wünschen sich Patienten eine möglichst geringe Anzahl an durchzuführenden Injektionen (89). Die Bedeutung der Injektionshäufigkeit für T2DM-Patienten konnte ebenso in einer Vielzahl weiterer Patientenpräferenzstudien gezeigt werden (90). Eine antidiabetische Therapie, welche diese Präferenzen erfüllt, kann die Therapieadhärenz steigern und somit zu einer besseren Erreichung der individuellen antidiabetischen Therapieziele beitragen.

Zusammenfassend versprechen wirksame und gleichzeitig in der Anwendung bedienerfreundliche und weniger häufig zu verabreichende Therapien sowie ohne Notwendigkeit der Blutzuckerselbstkontrolle für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen deutlichen Fortschritt.

### **Dulaglutid**

Dulaglutid ist seit März 2023 für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM, unterstützend zu Diät und Bewegung, zugelassen (70). Dulaglutid wird, wie Liraglutid und Exenatid, der Klasse der Inkretinmimetika zugeschrieben und damit bereits indirekt in der Praxisleitlinie der DDG erwähnt (siehe Abbildung 3-4) (4).

In der zulassungsbegründenden AWARD-PEDS-Studie zeigte sich der Mehrwert von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche von 10 bis <18 Jahren in der überlegenen und klinisch bedeutsamen Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. Hintergrundtherapie. Unter Dulaglutid erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <7,0% und eine stärkere Reduktion des Nüchternblutzuckers als unter Placebo. Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht weitgehend dem von Erwachsenen. Zu den häufig berichteten unerwünschten Ereignissen gehörten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Die Häufigkeit von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall war in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit Dulaglutid am höchsten und nahm dann mit der Zeit rasch ab. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, war gering und zwischen Dulaglutid und Placebo vergleichbar.

Neben der blutzuckersenkenden Wirkung konnte zudem die kardioprotektive Wirkung von Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit T2DM bestätigt werden. Es zeigte sich, dass eine Therapie mit Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu einer Reduktion der kardiovaskulär bedingten Mortalität und kardiovaskulärer Folgekomplikationen führte (63). Dies spielt besonders für junge T2DM-Patienten eine wichtige Rolle, da bei ihnen bereits bei Diagnosestellung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie vorhanden sein können (1, 74, 91). Eine an die TODAY-Studie angeschlossene Beobachtungsstudie mit 500 Teilnehmern zeigt, wie schnell sich die kardiovaskulären Risikofaktoren im Verlauf der T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen entwickeln können. Die eingeschlossenen Patienten waren zum

Auswertungszeitpunkt im Mittel 26 Jahre alt, hatten einen BMI von durchschnittlich 35 kg/m<sup>2</sup> und eine seit 13 Jahren diagnostizierte T2DM-Erkrankung. Zum Auswertungszeitpunkt litten über zwei Drittel der Patienten an Bluthochdruck, und über die Hälfte der Patienten wies eine Dyslipidämie auf. Auch die kumulative Inzidenz jeglicher mikrovaskulärer Komplikationen betrug 50% nach neun Jahren und 80% nach 15 Jahren (92).

Ein zusätzlicher Vorteil von Dulaglutid im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen liegt in der einfachen 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. Diese Vorteile haben sich bei erwachsenen Patienten als wichtig herausgestellt, da sie sich u. a. möglichst wenige und seltene Injektionen sowie eine flexible Lebensführung wünschen (89). In dieser schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientengruppe dürften die beschriebenen Vorteile noch stärker zum Tragen kommen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

T2DM gehört bei Kindern und Jugendlichen zu den eher seltenen Erkrankungen (93). Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist begrenzt und heterogen (94).

Auf Grundlage einer orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen wurden folgende Quellen identifiziert:

- Rosenbauer et al. (2019) bezieht sich für die Prävalenz- und Inzidenzschätzungen sowohl auf regionale als auch auf bundesweite Daten. Dabei werden Auswertungen des populationsbezogenen, regionalen Diabetesregisters Nordrhein-Westfalen (NRW) sowie das bundesweite Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)-Register dargestellt. Zusätzlich wurde die Prävalenz in Baden-Württemberg auf Grundlage einer Umfrage in Kliniken des Diabetes Incidence Registry (DIARY), Mitgliedern des Bundesverbandes Niedergelassener Diabetologen e. V. und Mitglieder der

Arbeitsgemeinschaft Diabetes in Baden-Württemberg berechnet. Für die Inzidenzabschätzung in Sachsen wurde zusätzlich eine Umfrage in Kliniken des sächsischen Diabetesregisters und diabetologischen Schwerpunktpraxen aus dem Jahr 2016 herangezogen. Die Abschätzungen der Prävalenz und Inzidenz sind methodisch nachvollziehbar beschrieben. Die Autoren geben die erfasste Prävalenz/Inzidenz der einzelnen Datenquellen an. Durch Schätzungen der Erfassungsgenauigkeit der Register werden die Aussagen entsprechend der Untererfassung angepasst (korrigierte Prävalenz/Inzidenz) (94).

- Neu et al. (2017) berücksichtigt zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz Daten aus dem DIARY-Register. Mit Hilfe eines Fragebogens wurde erfasst, wie viele Patienten unter 20 Jahren im Jahr 2016 mit (neu) diagnostiziertem T2DM in Baden-Württemberg lebten. Eine weitere Unterscheidung nach Altersgruppen wird in der Publikation nicht vorgenommen (95). Die Betrachtung der Prävalenz und Inzidenz über die Altersgruppe der 0- bis 20-Jährigen stellt eine Unterschätzung der tatsächlichen Erkrankungshäufigkeiten für die Zielpopulation der 10- bis 17-Jährigen dar. Grund hierfür ist, dass die Prävalenz und Inzidenz des T2DM mit dem Alter der Kinder und Jugendlichen ansteigt, sodass die Erkrankungshäufigkeit im präpubertären Alter deutlich niedriger ist (2, 96).
- Die Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) stellt als Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in ihrem Jahresbericht 2019 Daten zur Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren vor. Die Abschätzungen beziehen sich auf das DPV-Register. Die Erfassungsvollständigkeit wurde mittels einer Capture-Recapture-Analyse (Praxisbefragung in NRW und DPV-Datenbank sowie Ulm als sekundäre Datenquelle) geschätzt und die erfassungskorrigierte Inzidenz dargestellt (97). Auch hier spiegelt die Betrachtung der Altersspanne der 0- bis 20-Jährigen eine Unterschätzung der Inzidenz der Zielpopulation der 10- bis 17-Jährigen wider.
- Die DDG (2021) macht im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2022 ebenfalls Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen. Dabei bezieht sie sich auf Daten des bundesweiten DPV-Registers, dem Diabetesregister in NRW und einer Befragung von Kliniken und Praxen in Baden-Württemberg und Sachsen (93), auf welche sich Rosenbauer et al. (2019) bereits bezogen hat. Diese Quelle liefert dementsprechend keine neuen Abschätzungen zur Prävalenz und Inzidenz.
- Das Projekt 1 der „Diabetes Surveillance“ vom Robert Koch-Institut (RKI) aus dem Jahr 2021 hat die Schätzungen von Inzidenz und Prävalenz von T2DM bei Kindern und Jugendlichen, basierend auf Registerdaten aus Deutschland in Form von einer Zeitreihe zum Ziel. Dafür zieht das Projekt folgende regionale und bundesweite Register heran: Das NRW-Register, das sächsische Diabetesregister, das DIARY-Register aus Baden-

Württemberg, das ESPED-Inzidenzregister und das DPV-Register. Die Ergebnisse der Untersuchung werden zurzeit nur online zur Verfügung gestellt und sind somit noch nicht in einer Fachzeitschrift publiziert. Die Methodik und die Unsicherheiten der Schätzungen sind unzureichend beschrieben (98-100).

Zusammenfassend weisen die dargestellten Datenquellen einige Limitationen auf, wie oben beschrieben. Die direkte Vergleichbarkeit der Schätzungen ist durch die heterogene Datenlage nur eingeschränkt möglich. In der Gesamtschau basiert die Publikation von Rosenbauer et al. (2019) auf einer gut dokumentierten und nachvollziehbaren Methodik und einer sehr umfassenden Datengrundlage. Demzufolge bildet sie die beste Grundlage zur Ableitung der Patientenzahlen in der vorliegenden Zielpopulation Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus, unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Die Berechnung der Patientenzahlen basiert dementsprechend auf der Publikation von Rosenbauer et al. (2019). Die Zahlen aus dem „Diabetes Surveillance“ des RKI sind etwas aktueller, jedoch hinsichtlich ihrer Methodik nicht eindeutig beurteilbar. Die Quelle wird ergänzend herangezogen.

### Prävalenz

Tabelle 3-3 gibt einen umfassenden Überblick über die in der Literatur verfügbaren Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen. Dargestellt sind die erfassten und erfassungskorrigierten Prävalenzen, die dafür zugrunde liegenden Datenquellen sowie Angaben zu den jeweiligen Altersgruppen und Erfassungszeiträumen. In der Altersgruppe 11 bis 18 Jahre ergibt sich auf Basis der Publikation von Rosenbauer et al. (2019) für das Beobachtungsjahr 2016 eine Prävalenz des T2DM von (min-max) 12,2 [95%-KI: 11,3; 13,0] bis 13,5 [95%-KI: 11,7; 15,5] pro 100.000 Personen. Diese Einschätzung wird durch die Berechnungen des RKI im Zuge der „Diabetes Surveillance“ gestärkt, die für den Beobachtungszeitraum 2019 eine Prävalenz von 13,5 für Kinder und Jugendliche von 11 bis 17 Jahren angibt (99).

Tabelle 3-3: Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Erfasste Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI]	Korrigierte Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Rosenbauer et al., 2019</b>				
Diabetesregister NRW	11-18 Jahre	2016	10,4 [8,8; 12,2]	13,5 [11,7; 15,5]
		2015	11,6 [9,9; 13,5]	15,2 [13,2; 17,3]
		2014	11,5 [9,8; 13,4]	14,7 [12,8; 16,9]
DPV-Register (bundesweit)	11-18 Jahre	2016	7,1 [6,5; 7,8]	12,2 [11,3; 13,0]
		2015	8,8 [8,1; 9,5]	15,4 [14,4; 16,3]
		2014	10,5 [9,7; 11,3]	18,2 [17,2; 19,3]
	0-20 Jahre	2016	3,8 [3,0; 4,6]	4,2 [3,4; 5,2]

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Erfasste Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI]	Korrigierte Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI] <sup>a</sup>
DIARY-Register Baden-Württemberg		2015	2,4 [1,8; 3,1]	2,7 [2,0; 3,5]
<b>Neu et al., 2018</b>				
DIARY-Register Baden-Württemberg	0-20 Jahre	2016	2,4 [1,8; 3,1]	
<b>Diabetes Surveillance (RKI)</b>				
Bundesweite und regionale Diabetesregister (DPV-Register, ESPED-Inzidenzregister, NRW-Register, Sächsisches Diabetesregister)	11-17 Jahre	2019	-	13,5
		2018	-	12,3
		2017	-	12,5
		2016	-	12,1
		2015	-	12,5
		2014	-	12,6
<b>Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022</b>				
DPV-Register, Diabetesregister NRW, Befragung von Kliniken und Praxen in Baden-Württemberg & Sachsen	11-18 Jahre	2014-2016	-	12-18
a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung. DIARY: Diabetes-Inzidenzregister; DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; RKI: Robert-Koch Institut; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus. Quelle: (93-95, 99).				

### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Innerhalb der Untersuchung von Rosenbauer et. al (2019) wurden alters- und geschlechtsspezifische Angaben zur Diabetesprävalenz ermittelt (94). Diese zeigen, dass die Prävalenz des T2DM mit dem Alter der Kinder und Jugendlichen ansteigt (Tabelle 3-4). Aus den Auswertungen des Diabetesregisters in NRW und dem bundesweiten DPV-Diabetesregister wird geschätzt, dass die Prävalenz im Altersbereich der 15- bis 18-Jährigen 3-fach bzw. 2,5-fach höher ist als bei den 11- bis 14-Jährigen (NRW-Register: 11- bis 14-Jährige 6,2 [KI-95%: 4,5; 8,4] vs. 15- bis 18-Jährige 20,0 [KI-95%: 17,0; 23,5] pro 100.000 Personen; DVP-Register: 11- bis 14-Jährige 6,6 [KI-95%: 5,6; 7,5] vs. 15- bis 18-Jährige 17,2 [KI-95%: 15,8; 18,7] pro 100.000 Personen) (94). Dies ist im Einklang mit den Berechnungen des RKI im Zuge der „Diabetes Surveillance“. Diese geben für das Beobachtungsjahr 2019 eine ca. 4-fach höhere Prävalenz für Kinder und Jugendliche von 15 bis 17 Jahren als von 11 bis 14 Jahren an (21,6 vs. 5,1 pro 100.000 Personen) (99).

Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM nach Altersgruppen

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Erfasste Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI]	Korrigierte Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Rosenbauer et al., 2019</b>				
Diabetesregister NRW	11-14 Jahre	2016	4,5 [3,0; 6,4]	6,2 [4,5; 8,4]
	15-18 Jahre		15,7 [13,0; 18,8]	20,0 [17,0; 23,5]
DPV-Register (bundesweit)	11-14 Jahre		3,6 [2,9; 4,3]	6,6 [5,6; 7,5]
	15-18 Jahre		10,4 [9,3; 11,5]	17,2 [15,8; 18,7]
<b>Diabetes Surveillance (RKI)</b>				
Bundesweite und regionale Diabetesregister (DPV-Register, ESPED-Inzidenzregister, NRW-Register, Sächsisches Diabetesregister)	11-14 Jahre	2019	-	5,1
		2018	-	4,6
		2017	-	5,4
		2016	-	5,1
		2015	-	5,3
		2014	-	6,6
	15-17 Jahre	2019	-	21,6
		2018	-	19,6
		2017	-	19,0
		2016	-	18,4
		2015	-	19,0
		2014	-	18,1
a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung. DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; RKI: Robert-Koch Institut; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus. Quelle: (94, 99).				

Ebenso zeigen die in der Publikation von Rosenbauer et al. (2019) berücksichtigten Datenerhebungen, dass Mädchen häufiger von T2DM betroffen sind als Jungen (94). Das regionale Diabetesregister in NRW und das bundesweite DPV-Diabetesregister geben an, dass Mädchen eine ca. 70% bzw. 50% höhere korrigierte Prävalenz als Jungen haben (NRW-Register: ♀ (weiblich) 17,2 [KI-95%: 14,2; 20,6] vs. ♂ (männlich) 10,1 [KI-95%: 7,9; 12,6] pro 100.000 Personen, bzw. DVP-Register: ♀ 15,1 [KI-95%: 13,7; 16,5] vs. ♂ 9,6 [KI-95%: 8,5; 10,6] pro 100.000 Personen) (Tabelle 3-5). Dies wird durch die Berechnungen des RKI im Zuge der „Diabetes Surveillance“ gestärkt, die für den Beobachtungszeitraum 2019 eine ca. 60%

höhere Prävalenz für Mädchen als für Jungen schätzen (16,9 vs. 10,8 pro 100.000 Personen) (99).

Tabelle 3-5: Prävalenz des T2DM nach Geschlecht

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Geschlecht	Erfasste Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI]	Korrigierte Prävalenz / 100.000 Personen [95%-KI] <sup>a</sup>			
<b>Rosenbauer et al., 2019</b>								
Diabetesregister NRW	11-18 Jahre	2016	♀	13,1 [10,6; 16,1]	17,2 [14,2; 20,6]			
			♂	7,9 [6,0; 10,2]	10,1 [7,9; 12,6]			
DPV-Register (bundesweit)			♀	9,1 [8,0; 10,2]	15,1 [13,7; 16,5]			
			♂	5,3 [4,5; 6,1]	9,6 [8,5; 10,6]			
<b>Diabetes Surveillance (RKI)</b>								
Bundesweite und regionale Diabetesregister (DPV-Register, ESPED-Inzidenzregister, NRW-Register, Sächsisches Diabetesregister)	11-17 Jahre	2019	♀	-	16,9			
		2018		-	15,1			
		2017		-	14,2			
		2016		-	15,0			
		2015		-	15,9			
		2014		-	16,0			
		2019	♂	-	10,8			
		2018		-	10,2			
		2017		-	11,1			
		2016		-	9,2			
		2015		-	9,3			
		2014		-	9,4			
		a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung.						
		♀: Weiblich; ♂: Männlich; DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; RKI: Robert-Koch Institut; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.						
Quelle: (94, 99).								

## Inzidenz

Tabelle 3-6 fasst die publizierten Datenerhebungen der geschätzten Inzidenzen des T2DM bei Kindern und Jugendlichen basierend auf den in der Literatur verfügbaren Angaben zusammen. Die dort gemachten Angaben zur Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11- bis 18-Jährigen auf Basis der Publikation von Rosenbauer et al. (2019) ergeben im Zeitraum von 2014 bis 2016 eine jährliche Inzidenz von (min-max) 0,9 [95%-KI: 2,6; 3,1] (DPV-Register, Zeitraum 2014 bis 2016) bis 4,3 [95%-KI: 1,8; 6,9] (Umfrage in

Sachsen, Zeitraum 2016) pro 100.000 Personenjahre. Laut RKI beträgt die Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11- bis 17-Jährigen im Beobachtungsjahr 2019 3,8 pro 100.000 Personenjahre. Die Unterschiede in den Inzidenzzahlen der hier berücksichtigten Datenquellen lassen sich u. a. auf regionale Unterschiede, aber auch auf unterschiedliche Methoden der Erhebung, Zeiträume sowie Altersgruppen zurückführen.

Tabelle 3-6: Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Erfasste Inzidenz / 100.000 Personenjahre [95%-KI]	Korrigierte Inzidenz / 100.000 Personenjahre [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Rosenbauer et al., 2019</b>				
Diabetesregister NRW	11-18 Jahre	2014-2016	2,4 [2,0; 3,0] pro Jahr 0,8	3,4 [2,9; 4,0] pro Jahr 1,1
DPV-Register (bundesweit)	11-18 Jahre	2014-2016	1,5 [1,3; 1,6] pro Jahr 0,5	2,8 [2,6; 3,1] pro Jahr 0,9
Umfrage in Sachsen	11-18 Jahre	2016	4,0 [1,5; 6,4]	4,3 [1,8; 6,9]
		2014/2015	4,2 [2,4; 6,1] pro Jahr 2,1	5,1 [3,1; 7,1] pro Jahr 2,6
<b>Diabetes Surveillance (RKI)</b>				
Bundesweite und regionale Diabetesregister (DPV-Register, ESPED-Inzidenzregister, NRW-Register, Sächsisches Diabetesregister)	11-17 Jahre	2019	-	3,8
		2018	-	3,6
		2017	-	3,5
		2016	-	3,0
		2015	-	2,9
		2014	-	2,7
<b>Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022</b>				
DPV-Register, Diabetesregister NRW, Befragung von Kliniken und Praxen in Baden-Württemberg & Sachsen	11-18 Jahre	2014-2016	-	2,8 pro Jahr 0,9
<b>ESPED Jahresbericht 2019</b>				
DPV-Register	5-19 Jahre	2019	0,6 [0,3; 0,9]	2,3 [1,8; 3,0]
a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung. Angaben sind kaufmännisch gerundet.				
DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; RKI: Robert-Koch Institut; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.				
Quelle: (93, 94, 97, 100).				

**Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Die Datenerhebungen zur altersspezifischen Inzidenz für Diabetes bei Kindern und Jugendlichen lassen keinen eindeutigen Schluss zu. Die in der Publikation von Rosenbauer et al. (2019) gezeigten Datenerhebungen des bundesweiten DPV-Registers schätzen, dass die erfassungskorrigierte Inzidenz der 15- bis 18-Jährigen etwa 2,5-fach höher ist als bei den 11- bis 14-Jährigen (4,0 [95%-KI: 3,6; 4,4] vs. 1,6 [95%-KI: 1,3; 1,9] pro 100.000 Personenjahre) im Beobachtungszeitraum 2014 bis 2016. Das populationsbezogenen Diabetesregister NRW gibt für Kinder und Jugendliche von 15 bis 18 Jahren und 11 bis 14 Jahren im gleichen Zeitraum eine vergleichbare erfassungskorrigierte Inzidenz an (3,3 [95%-KI: 2,6; 4,1] vs. 3,5 [95%-KI: 2,7; 4,4] pro 100.000 Personenjahre) (94). Das RKI gibt für 11- bis 14-Jährige und 15- bis 17-Jährige eine korrigierte Inzidenz für das Jahr 2019 von 3,7 vs. 3,9 pro 100.000 Personenjahre an (Tabelle 3-7) (100).

Tabelle 3-7: Inzidenz des T2DM nach Altersgruppen

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Erfasste Inzidenz / 100.000 Personenjahre [95%-KI]	Korrigierte Inzidenz / 100.000 Personenjahre [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Rosenbauer et al., 2019</b>				
Diabetesregister NRW	11-14 Jahre	2014-2016	2,6 [2,0; 3,4] pro Jahr 0,9	3,5 [2,7; 4,4] pro Jahr 1,2
	15-18 Jahre		2,3 [1,7; 3,0] pro Jahr 0,8	3,3 [2,6; 4,1] pro Jahr 1,1
DPV-Register (bundesweit)	11-14 Jahre		0,9 [0,7; 1,1] pro Jahr 0,3	1,6 [1,3; 1,9] pro Jahr 0,5
	15-18 Jahre		2,0 [1,7; 2,3] pro Jahr 0,7	4,0 [3,6; 4,4] pro Jahr 1,3
<b>Diabetes Surveillance (RKI)</b>				
Bundesweite und regionale Diabetesregister (DPV-Register, ESPED-Inzidenzregister, NRW-Register, Sächsisches Diabetesregister)	11-14 Jahre	2019	-	3,7
		2018	-	2,8
		2017	-	3,3
		2016	-	2,8
		2015	-	2,7
		2014	-	2,5
	15-17 Jahre	2019	-	3,9
		2018	-	4,2
		2017	-	3,7
		2016	-	3,2
		2015	-	3,0
		2014	-	3,0

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Erfasste Inzidenz / 100.000 Personennjahre [95%-KI]	Korrigierte Inzidenz / 100.000 Personennjahre [95%-KI] <sup>a</sup>
a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung. DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; RKI: Robert-Koch Institut; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus. Quelle: (94, 100).				

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen wurden in der Publikation Rosenbauer et al. (2019) betrachtet (94). Übereinstimmend zeigt das populationsbezogene Diabetesregister NRW und das bundesweite DPV-Register, dass im Beobachtungszeitraum (2014 bis 2016) mehr Mädchen als Jungen von 11 bis 18 Jahren an T2DM erkrankten (NRW-Register: ♀4,2 [95%-KI: 3,4; 5,2] vs. ♂2,6 [95%-KI: 2,0; 3,4] pro 100.000 Personennjahre; DVP-Register: ♀3,4 [95%-KI: 3,1; 3,9] vs. ♂2,3 [95%-KI: 2,0; 2,6] pro 100.000 Personennjahre) (Tabelle 3-8). Die Daten des RKI zeigen für 2019 eine vergleichbare Inzidenz für Jungen und Mädchen (♀3,9 vs. ♂3,8 pro 100.000 Personennjahre) (100).

Tabelle 3-8: Inzidenz des T2DM nach Geschlecht

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Geschlecht	Erfasste Inzidenz / 100.000 Personennjahre [95%-KI]	Korrigierte Inzidenz / 100.000 Personennjahre [95%-KI] <sup>a</sup>
<b>Rosenbauer et al., 2019</b>					
Diabetesregister NRW	11-18 Jahre	2014-2016	♀	3,0 [2,3; 3,9] pro Jahr 1,0	4,2 [3,4; 5,2] pro Jahr 1,4
			♂	1,9 [1,4; 2,6] pro Jahr 0,6	2,6 [2,0; 3,4] pro Jahr 0,87
DPV-Register (bundesweit)			♀	1,9 [1,6; 2,2] pro Jahr 0,6	3,4 [3,1; 3,9] pro Jahr 1,1
			♂	1,1 [0,9; 1,3] pro Jahr 0,4	2,3 [2,0; 2,6] pro Jahr 0,8
<b>Diabetes Surveillance (RKI)</b>					
Bundesweite und regionale Diabetesregister (DPV-Register, ESPED-Inzidenzregister, NRW-Register, Sächsisches Diabetesregister)	11-17 Jahre	2019	♀	-	3,9
		2018		-	4,1
		2017		-	3,2
		2016		-	3,5
		2015	-	3,6	
		2014	-	3,4	
		2019	♂	-	3,8
		2018		-	3,0

Datenquelle	Altersgruppe	Zeitraum	Geschlecht	Erfasste Inzidenz / 100.000 Personenjahre [95%-KI]	Korrigierte Inzidenz / 100.000 Personenjahre [95%-KI] <sup>a</sup>
		2017		-	3,9
		2016		-	2,5
		2015		-	2,1
		2014		-	2,0

a: Korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung.  
 ♀: Weiblich; ♂: Männlich; DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; RKI: Robert-Koch Institut; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.  
 Quelle: (94, 100).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Anzahl der an T2DM erkrankten Erwachsenen in Deutschland ist über die Jahre angestiegen. So lagen sie im Jahr 2015 bei 7,5 Millionen und im Jahr 2021 bereits bei schätzungsweise 8,5 Millionen Erkrankten (93). Prognosen gehen davon aus, dass sich die Anzahl an Erwachsenen mit T2DM im Jahr 2040 auf bis zu 11,5 Millionen erhöhen wird (101).

Im Gegensatz zu den Erwachsenen ist der T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland eine seltene Erkrankung (93, 95, 96). Dennoch mehren sich die Berichte über eine steigende Häufigkeit des T2DM bei Kindern und Jugendlichen weltweit. Insbesondere in den USA und Asien wird eine starke Zunahme beobachtet (95, 96). Dies wird oft mit Veränderungen des Lebensstils und Ernährungsgewohnheiten bei Heranwachsenden in Verbindung gebracht (95). In Deutschland gibt es kaum Literatur, anhand derer der Trend der Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen bewertet werden kann. Laut Rosenbauer et al. (2010) stieg der mittels bundesweitem DPV-Register erfasste und auf inzidente Fälle bezogene Anteil an T2DM-Erkrankungen in Bezug zu allen Diabetesdiagnosen der unter den 11- bis 18-Jährigen von 1% auf 4% im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2003 an. In den Folgejahren von 2004 bis 2008 war ein durchschnittlicher Anstieg von 4,8% zu beobachten (96). Dies steht im Gegensatz zu den Daten aus dem sächsischen Diabetesregister für den Beobachtungszeitraum 1999 bis 2007, die einen Anstieg von 0,7% zeigen (96).

Über aktuellere Zeiträume berichtet das „Diabetes Surveillance Projekt 1“ des RKI von 2021. Hierbei hat das RKI den zeitlichen Verlauf der Prävalenz und Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen von 11 bis 17 Jahren in Deutschland im Beobachtungszeitraum 2014 bis 2019 dargestellt (99, 100). Hierbei zeigt sich, dass die Inzidenz durchschnittlich bei 3,2 pro 100.000 Personenjahre (Mädchen: 3,6; Jungen: 2,9) liegt. Dies entspricht einer absoluten Zahl von durchschnittlich 200 Neuerkrankungen pro Jahr. Im Beobachtungszeitraum nahm die Inzidenz pro 100.000 Personenjahre des T2DM insgesamt jährlich um 7,2% zu, wobei

die Zunahme bei Jungen mit 13,4% größer war als bei Mädchen mit 3,3% (100). Über den Beobachtungszeitraum 2014 bis 2019 zeigt sich insgesamt eine fast unveränderte Prävalenz, mit einem jährlichen Anstieg von 0,1% (99). Bei einem Vergleich der Daten des RKI mit den geschätzten Inzidenzen und Prävalenzen aus anderen Publikationen (zusammengefasst in Tabelle 3-3 und Tabelle 3-6), sind z. T. große Abweichungen zu den Schätzungen anderer Autoren erkennbar. Der Grund dafür liegt in der Nutzung verschiedener Datenquellen, methodischer Ansätze und der Betrachtung anderer Altersgruppen. Des Weiteren wird von regionalen Unterschieden und einer schwer zu schätzenden Dunkelziffer ausgegangen (93).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren in Deutschland in den nächsten fünf Jahren großen Unsicherheiten unterliegen. Basierend auf den retrospektiven Daten ist jedoch mit einem leichten, stetigen Anstieg zu rechnen. Für zukünftige Entwicklungen spielt auch die hohe Prävalenz und Inzidenz für Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen, die zusammen mit Bewegungsmangel als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer T2DM-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter gelten, eine entscheidende Rolle (45). Laut einer Folgerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2) im Beobachtungszeitraum 2014 bis 2017 beträgt die Prävalenz von Kindern und Jugendlichen von 3 bis 17 Jahren für Übergewicht 15,4% und für Adipositas 5,9%. Seit der letzten KiGGS-Erhebung im Zeitraum von 2003 bis 2006 war kein weiterer Anstieg der Übergewichts- und Adipositasprävalenzen zu beobachten, wobei diese sich bereits auf einem hohen Niveau befinden (102). Dieser Trend könnte nun durch die Corona-Pandemie gebrochen sein. Eine repräsentative Eltern-Umfrage, welche durch die DAG und das EKFZ für Ernährungsmedizin an der Technischen Universität München 2022 vorgestellt wurde, zeigt die gravierenden Folgen der Corona-Pandemie für die Kindergesundheit auf. Die Altersgruppe der 10- bis 12-Jährigen ist besonders betroffen: jedes dritte Kind dieser Altersgruppe verzeichnet eine deutliche Gewichtszunahme (5). Insgesamt 44% der Kinder bewegen sich laut den Ergebnissen der Umfrage weniger als vor der Pandemie und 16% ernähren sich ungesünder. Die Autoren der Umfrage gehen davon aus, dass diese Veränderungen nicht temporär erscheinen, sondern sich verfestigt haben. Dies könnte sich in einer weiteren Gewichtszunahme niederschlagen, was zu einer Zunahme von Kindern und Jugendlichen mit Adipositas und damit auch zu deutlich höheren T2DM-Fallzahlen führen könnte (5).

Auf Grundlage der retrospektiv beobachteten Anstiege der T2DM-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen und der steigenden Übergewichts- und Adipositasprävalenzen wird eine Zunahme der Prävalenz in den nächsten fünf Jahren erwartet. Basierend auf den Berichten von Rosenbauer et al. (2010) wird in der Zielpopulation der 10 bis 17-Jährigen von einer 0,7 bis 4,8%igen Steigerung der Prävalenz ausgegangen (96). Infolgedessen ist bis zum Jahr 2027 von einem Anstieg auf 758 bis 1024 Kinder und Jugendliche von 10 bis 17 Jahren mit T2DM in Deutschland auszugehen (zusammengefasst in Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren in Deutschland

Zeitraum	Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren in Deutschland
2023	737-849
2024	742-890
2025	747-932
2026	753-977
2027	758-1.024

T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.  
Quelle: (103).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dulaglutid (Trulicity®)	732-810	640-708

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.  
Quelle: (103).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In Tabelle 3-11 sind die Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation basierend auf den Angaben der Prävalenz des T2DM von Kindern und Jugendlichen, die in Abschnitt 3.2.3 ermittelt wurde, zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation

Population	Anzahl [95%-KI]
Gesamtbevölkerung in Deutschland (Stand 30.09.2022)	84.270.625
GKV-Versicherte in Deutschland (87,43%) (Stand 01.07.2022)	73.675.956
Kinder und Jugendliche (10-17 Jahre) in Deutschland (Stand 31.12.2021)	5.999.785
Kinder und Jugendliche mit T2DM in Deutschland <sup>a</sup>	732-810 [678;780]-[702; 930]
Kinder und Jugendliche mit T2DM in der GKV	640-708 [593; 682]-[614; 813]
a: Unter Berücksichtigung folgender Prävalenz 12,2 [95%-KI: 11,3; 13,0] bis 13,5 [95%-KI: 11,7; 15,5]/100.000, siehe Tabelle 3-3, Zahlen sind kaufmännisch gerundet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus. Quelle: (103).	

Laut Statistischem Bundesamt lebten zum Stichtag 30.09.2022 in Deutschland 84.270.625 Menschen, wobei davon 5.999.785 Kinder und Jugendliche von 10 bis 17 Jahren waren (Stand: 31.12.2021) (104). Der Anteil GKV-Versicherter in der Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug 87,43% (105). Extrapoliert man die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Prävalenz des T2DM von 12,2 [95%-KI: 11,3; 13,0] bis 13,5 [95%-KI: 11,7; 15,5] /100.000 Personen auf die Anzahl Kinder und Jugendlicher in Deutschland von 10 bis 17 Jahren, so ergibt sich eine Spanne von 732 [95%-KI: 678; 780] bis 810 [95%-KI: 702; 930] Kinder und Jugendliche mit T2DM in Deutschland (Zielpopulation). Berücksichtigt man den Anteil GKV-Versicherter in Deutschland (87,43%), entspricht dies einer Spanne von 640 [95%-KI: 593; 682] bis 708 [95%-KI: 614; 813] Kinder und Jugendliche mit T2DM in der GKV. Die von Lilly vorgenommene Abschätzung der Zielpopulation stellt wahrscheinlich eine Überschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patienten in der Zielpopulation dar, bildet jedoch die bestmögliche Näherung an die tatsächlichen Werte.

Die Daten zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen stimmen weitgehend mit der Herleitung der Patientenzahlen aus dem vorherigen Verfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin überein, da diese Berechnungen auch weiterhin die aktuellste belastbare Datenlage widerspiegelt (106). Im Verfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) insbesondere die fehlende Unterteilung der Patienten in insulin-naive bzw. insulin-erfahrene Patienten, die Einschränkung auf Kinder

und Jugendliche mit unkontrolliertem T2DM und die fehlende Berücksichtigung der noch nicht diagnostizierten Kinder und Jugendliche mit T2DM (Dunkelziffer) bemängelt. Dies führte laut IQWiG zu einer Überschätzung der Patientenzahlen (107). Nach Auffassung von Lilly ist eine Unterteilung der Patienten in insulin-naive bzw. insulin-erfahrene Patienten nicht angezeigt, siehe Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2. Aufgrund der Heterogenität und eingeschränkten Datenverfügbarkeit hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit Diabetes allgemein und speziell bei Kindern mit T2DM ist die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation erschwert. Auf Basis dieser limitierten Datengrundlage ist eine Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem T2DM und die Bestimmung der Dunkelziffer nicht möglich. Die von Lilly vorgenommene Abschätzung der Zielpopulation stellt wahrscheinlich eine Überschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patienten in der Zielpopulation dar, bildet jedoch die bestmögliche Näherung an die tatsächlichen Werte. Dies bestätigte der G-BA im Beschluss zum Dapagliflozin-Verfahren: Hier hat der G-BA die insulin-naiven und insulin-erfahrenen Patienten zu einer Populationen zusammengefasst und die Anzahl auf ca. 650 bis 710 Patienten festgesetzt (108).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dulaglutid (Trulicity®)	Kinder und Jugendliche von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM unterstützend zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus	nicht belegt	640-708

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

In den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ist die Prävalenz und Inzidenz sowie die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation beschrieben. Alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation sind anhand Tabelle 3-11 nachvollziehbar.

Alle Berechnungen können anhand der Exceltabelle zur Herleitung der Zielpopulation nachvollzogen werden (103).

Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorgelegt werden, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung zu den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 (Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation und Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung) erfolgte auf Grundlage der gültigen Leitlinien sowie existierenden Nutzendossiers im Bereich T2DM und resultierenden G-BA-Beschlüssen. Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 (Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und Angabe der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt sowie existierende Nutzendossiers im Bereich T2DM und resultierende G-BA-Beschlüsse herangezogen. Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland wurden den Veröffentlichungen des statistischen Bundesamts entnommen, die Anzahl GKV-versicherter Personen in Deutschland stammen vom Bundesministerium für Gesundheit.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter- S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. 2015.
2. Kao KT, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Australian family physician. 2016;45(6):401-6.
3. Witte J, Zeitler A, Batram M, Diekmannshemke J, Hasemann L. Kinder- und Jugendreport 2022. Kinder- und Jugendgesundheits in Zeiten der Pandemie. 2022.
4. Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie und Stoffwechsel. 2022;17(S 02):S145-S58.
5. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG), EKFZ Ernährungsmedizin. Folgen der Pandemie: Wie Corona das Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen verändert hat. Pressekonferenz zur Vorstellung einer repräsentativen Forsa-Umfrage unter Eltern minderjähriger Kinder. 31. Mai 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://adipositas-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2022/05/2022-05-31\\_DAG-EKFZ\\_forsa-Umfrage\\_Ergebnispraesentation\\_final.pdf](https://adipositas-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2022/05/2022-05-31_DAG-EKFZ_forsa-Umfrage_Ergebnispraesentation_final.pdf). [Zugriff am: 24.01.2023]
6. Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Shulman GI, Sherwin RS, et al. Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. Am J Physiol. 1994;266(6 Pt 1):E885-91.
7. RISE Consortium. Metabolic Contrasts Between Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes: II. Observations Using the Oral Glucose Tolerance Test. Diabetes care. 2018;41(8):1707-16.
8. RISE Consortium. Metabolic Contrasts Between Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes: I. Observations Using the Hyperglycemic Clamp. Diabetes care. 2018;41(8):1696-706.

9. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):159-67.
10. Kellerer MH. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring H-U, B., Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis* 2011. S. 73-5.
11. Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2005;16(8):465-72.
12. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes care.* 2017;40(8):1121-7.
13. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967;46(12):1954-62.
14. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):492-8.
15. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-57.
16. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism.* 2019;30:72-130.
17. Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(4):287-96.
18. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *British journal of pharmacology.* 2012;166(1):27-41.
19. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(10):3434-8.
20. Gribble FM, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nature reviews Endocrinology.* 2019;15(4):226-37.
21. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Frontiers in endocrinology.* 2018;9:672.
22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368(9548):1696-705.
23. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes.* 1999;48(12):2270-6.
24. Edvell A, Lindstrom P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +/-). *Endocrinology.* 1999;140(2):778-83.
25. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, Castaigne JP, Robitaille MF, Jette L, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes.* 2003;52(3):751-9.
26. Drucker DJ. The Ascending GLP-1 Road From Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications. *Diabetes.* 2018;67(9):1710-9.

27. Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes*. 2013;62(10):3316-23.
28. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell metabolism*. 2013;17(6):819-37.
29. Nakashima K, Kaneto H, Shimoda M, Kimura T, Kaku K. Pancreatic alpha cells in diabetic rats express active GLP-1 receptor: Endosomal co-localization of GLP-1/GLP-1R complex functioning through intra-islet paracrine mechanism. *Scientific reports*. 2018;8(1):3725.
30. Kieffer TJ, Heller RS, Unson CG, Weir GC, Habener JF. Distribution of glucagon receptors on hormone-specific endocrine cells of rat pancreatic islets. *Endocrinology*. 1996;137(11):5119-25.
31. Tornehave D, Kristensen P, Romer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2008;56(9):841-51.
32. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism*. 2006;3(3):153-65.
33. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515-20.
34. Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2021;236:137-47.e13.
35. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2017;30(3):202-10.
36. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*. 2011;54(1):10-8.
37. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs*. 2011;71(13):1675-88.
38. Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3717-23.
39. Jin W, Patti ME. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(2):99-111.
40. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
41. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1):131.
42. Prendergast C, Gidding SS. Cardiovascular risk in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2014;14(2):454.
43. Salsberry P, Tanda R, Anderson S, Kamboj M. Pediatric Type 2 Diabetes: Prevention and Treatment Through a Life Course Health Development Framework. In: Halfon N, Forrest C, Lerner R (Hrsg.). *Handbook of Life Course Health Development [Internet]*: Springer; 2017.
44. Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“*. 2014.
45. Marcovecchio M, Mohn A, Chiarelli F. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2005;28(11):853-63.

46. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World journal of diabetes*. 2013;4(6):270-81.
47. Phillips J, Phillips PJ. Children get type 2 diabetes too. *Australian family physician*. 2009;38(9):699-703.
48. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(10):1789-801.
49. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal Study of Physiologic Insulin Resistance and Metabolic Changes of Puberty. *Pediatric Research*. 2006;60(6):759-63.
50. Goran MI, Gower BA. Longitudinal Study on Pubertal Insulin Resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50.
51. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-85.
52. 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.
53. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes care*. 2011;34 Suppl 2(Suppl 2):S161-5.
54. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*. 2009;2(5-6):231-7.
55. Tschoepe D. Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018*. 2018.
56. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current diabetes reports*. 2004;4(1):53-62.
57. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *The Bogalusa Heart Study*. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1650-6.
58. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712-8.
59. Garber AJ. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Am Fam Physician*. 2000;62(12):2633-42, 45-6.
60. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.
61. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides*. 2019;111:26-32.
62. Al Batran R, Almutairi M, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor mediated control of cardiac energy metabolism. *Peptides*. 2018;100:94-100.
63. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
64. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2021;16(S 02):S110-S8.

65. American Diabetes Association (ADA). 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021;44(Suppl 1):S180-s99.
66. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: September). 2022.
67. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September). 2020.
68. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: Juli). 2022.
69. AstraZeneca AB. Fachinformation Bydureon® 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (Stand: Juli). 2022.
70. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: März). 2023.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2021.
72. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Teilpublikation der Langfassung 2. Auflage, Version 1. 2021.
73. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2005;116(2):473-80.
74. Rao G, Jensen ET. Type 2 Diabetes in Youth. *Glob Pediatr Health*. 2020;7:1-9.
75. 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. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):96.
76. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 8th Edition*. 2017.
77. Singhal S, Kumar S. *Current Perspectives on Management of Type 2 Diabetes in Youth*. Children (Basel, Switzerland). 2021;8(1).
78. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014.
79. Tamborlane WV, Klingensmith G. Crisis in care: limited treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth. *Diabetes care*. 2013;36(6):1777-8.
80. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2002;25(1):89-94.
81. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;366(24):2247-56.
82. Badaru A, Klingensmith GJ, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Dolan L, Lawrence JM, et al. Correlates of treatment patterns among youth with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(1):64-72.
83. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019;381(7):637-46.

84. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2117-28.
85. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(5):341-50.
86. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, Shehadeh N, Al-Abdulrazzaq D, Vazquez EM, et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2022;dc212275.
87. Reinehr T, Schober E, Roth CL, Wiegand S, Holl R. Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers. *Hormone research*. 2008;69(2):107-13.
88. Zeitler P, Hirst K, Copeland KC, El Ghormli L, Levitt Katz L, Levitsky LL, et al. HbA1c After a Short Period of Monotherapy With Metformin Identifies Durable Glycemic Control Among Adolescents With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(12):2285-92.
89. Otto T, Stralka R, Schimmelpfennig H, Jung H, Bruns K. Umstellung von oralen auf injektible Antidiabetika bei fortschreitendem Typ-2-Diabetes: Welche Präferenzen haben die Patienten? *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 2016;21(04):181-98.
90. Thieu VT, Robinson S, Kennedy-Martin T, Boye KS, Garcia-Perez LE. Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor-agonist treatment attributes. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:561-76.
91. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes care*. 2013;36(6):1735-41.
92. TODAY Study Group. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):416-26.
93. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022 - Die Bestandsaufnahme*. 2021.
94. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring*. 2019;4(2):31--53.
95. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, Ziegler J, Rothe U, Rosenbauer J, et al. No change in type 2 diabetes prevalence in children and adolescents over 10 years: update of a population based survey in South Germany. *Pediatric diabetes*. 2017.
96. Rosenbauer J, Stahl A. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Der Diabetologe*. 2010.
97. Bruns N, Fernandez Rodriguez S, Fischer M, Gründler K, Hoffmann F, Liese J, et al. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland - ESPED-Jahresbericht 2019. 2019.
98. Robert-Koch-Institut. Diabetes Surveillance - Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche - Projekt 2021. 2023. Verfügbar unter: [https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/kooperationen/projekte/2021/2021\\_dossier.html?cms\\_pos=1](https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/kooperationen/projekte/2021/2021_dossier.html?cms_pos=1). [Zugriff am: 18.01.2023]
99. Robert-Koch-Institut. Diabetes Surveillance - Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche - Prävalenz Typ-2-Diabetes 2023. Verfügbar unter: <https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in->

- [deutschland/kinderjugendliche/2-11 Praevalenz Typ 2 Diabetes.html](#). [Zugriff am: 18.03.2023]
100. Robert-Koch-Institut. Diabetes Surveillance - Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche - Inzidenz Typ-2-Diabetes. 2023. Verfügbar unter: <https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/kinderjugendliche/1-01 Inzidenz Typ 2 Diabetes.html>. [Zugriff am: 18.01.2023]
101. Tönnies T, Röckl S, Hoyer A, Heidemann C, Baumert J, Du Y, et al. Research: Epidemiology - Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. Diabetic Medicine. 2019.
102. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Schaffrath Rosario A. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring. 2018.
103. Lilly Deutschland GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Prävalenz, der Inzidenz und den Patientenzahlen (Stand: 18.01.2023). 2023.
104. DESTATIS Statistisches Bundesamt. Datenbank des statistischen Bundesamtes (Genesis-Online). 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. [Zugriff am: 20.01.2023]
105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). 2022. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 20.01.2023]
106. AstraZeneca AB. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten) Modul 3 A Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen. 2021.
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1313 - Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
108. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre). 2022.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1-2x täglich	365	365
ggf. + Metformin		kontinuierlich, 1-3x täglich	365	365
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Mischinsulin		kontinuierlich, 1-2x täglich	365	365
ggf. + Metformin		kontinuierlich, 1-3x täglich	365	365
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : intensivierete Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Humaninsulin (Bolusinsulin)		kontinuierlich, 3x täglich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich, 1-2x täglich	365	365
Liraglutid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x täglich	365	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x täglich	365	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Exenatid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Bei den betrachteten Therapien handelt es sich um kontinuierliche Therapien, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Dulaglutid***

Die in der Fachinformation von Trulicity® empfohlene initiale Dosis von Dulaglutid beträgt für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren 0,75 mg 1x wöchentlich. Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf 1,5 mg einmal wöchentlich gesteigert werden. Die Höchstdosis beträgt 1,5 mg 1x wöchentlich (2).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Metformin***

Metformin wird zur Therapie des T2DM eingesetzt, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Metformin kann bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen, als Monotherapie und in Kombination mit Insulin verwendet werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der 1x-täglichen Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid, während oder nach den Mahlzeiten. In Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels sollte die Dosierung nach 10 bis 15 Tagen angepasst werden, wobei die maximal empfohlene Tagesdosis 2.000 mg beträgt (3).

#### ***Humaninsulin***

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 Tabelle 3-13 ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1-2x täglich“ und der Behandlungsmodus für Humaninsulin (Bolusinsulin) als „3x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann (4).

#### ***Liraglutid***

Liraglutid wird zur Therapie des unzureichend kontrollierten T2DM bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM ab dem Alter von 10 Jahren eingesetzt, als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität. Der Einsatz kann dabei als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM erfolgen. Liraglutid wird

1x täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt verabreicht. Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit wird eine Anfangsdosis von 0,6 mg empfohlen, nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Nach mindestens einer weiteren Woche kann die Dosis weiter auf 1,8 mg erhöht werden. Der Verabreichungszeitpunkt kann beliebig gewählt werden, unabhängig von den Mahlzeiten. Die Injektion erfolgt subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm. Injektionsstelle und Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Wenn der passendste Tageszeitpunkt für die Verabreichung gefunden wurde, sollte Liraglutid vorzugsweise zur gleichen Tageszeit injiziert werden (5).

### **Dapagliflozin**

Dapagliflozin ist bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem T2DM in Ergänzung zu Diät und Bewegung indiziert. Dapagliflozin kann als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM eingesetzt werden. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Dapagliflozin 1x täglich (6).

### **Exenatid**

Exenatid wird bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, verabreicht. Die empfohlene Dosis von Exenatid beträgt dabei 2 mg 1x wöchentlich, wobei Exenatid möglichst am gleichen Wochentag gegeben werden soll. Bei Bedarf kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage zuvor gegeben wurde. Exenatid kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (7).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg		kontinuierlich, 1x wöchentlich	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
ggf. + SoC	Kinder und Jugendliche mit T2DM	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1-2x täglich	365
ggf. + Metformin		kontinuierlich, 1-3x täglich	365
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM		
Mischinsulin		kontinuierlich, 1-2x täglich	365
ggf. + Metformin		kontinuierlich, 1-3x täglich	365
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : intensivierte Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM		
Humaninsulin (Bolusinsulin)		kontinuierlich, 3x täglich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich, 1-2x täglich	365
Liraglutid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x täglich	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x täglich	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Exenatid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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 (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg	Kinder und Jugendliche mit T2DM	52	<u>Dulaglutid</u> 0,75 mg: 0,75 mg <u>Dulaglutid</u> 1,5 mg: 1,5 mg	Dulaglutid 0,75 mg: 39 mg Dulaglutid 1,5 mg: 78 mg
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	365	0,7-2,0 I. E. pro kg KG/Tag	9.606,8 I. E.-48.910 I.E.
ggf. + Metformin		365	500 mg- 2.000 mg	182.500 mg-730.000 mg
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Mischinsulin		365	0,7-2,0 I. E. pro kg KG/Tag	9.606,8 I. E.-48.910 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
ggf. + Metformin		365	500 mg-2.000 mg	182.500 mg-730.000 mg
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : intensivierete Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Humaninsulin (Bolusinsulin)		365	0,7-2,0 I. E. pro kg KG/Tag	3.842,72 I. E.-29.346 I. E.
Humaninsulin (NPH-Insulin)		365	0,7-2,0 I. E. pro kg KG/Tag	3.842,72 I. E.-29.346 I. E.
Liraglutid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	365	1,5 mg	547,5 mg
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	365	10 mg	3.650 mg
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Exenatid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	52	2 mg	104 mg
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: 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 (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; I.E: Internationale Einheit; ICT: Intensivierte Insulintherapie; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Dosierungsangaben wurden den Fachinformationen zu Dulaglutid sowie Humaninsulin, Metformin, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid entnommen. Die Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts. Für das Körpergewicht wird eine Spanne zwischen 37,6 kg für 10-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige auf Grundlage des Mikrozensus 2017 herangezogen (8).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die in der Fachinformation von Trulicity® empfohlene initiale Dosis von Dulaglutid beträgt für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren 0,75 mg 1x wöchentlich. Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf 1,5 mg einmal wöchentlich gesteigert werden. Die Höchstdosis beträgt 1,5 mg 1x wöchentlich (2). Multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr von 52 Tagen ergibt sich somit ein jährlicher Verbrauch pro Patient für Dulaglutid 0,75 von 39 mg und für Dulaglutid 1,5 mg von 78 mg.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Metformin***

Die in der Fachinformation empfohlene Initialdosis von Metformin beträgt 500 mg oder 850 mg als Tablette 1x täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Die Dosierung sollte nach 10 bis 15 Tagen in Abhängigkeit der Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit des Arzneimittels aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2.000 mg, verteilt auf zwei oder drei Einnahmen (3). Multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr von 365 Tagen ergibt sich somit ein jährlicher Verbrauch von 182.500 mg-730.000 mg pro Patient.

#### ***Humaninsulin (NPH-Insulin, Mischinsulin, Bolusinsulin)***

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. Gemäß Fachinformation liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 bis 1,0 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht pro Tag. Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät zugrunde gelegt. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 bis 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 Insulindosis pro Patient zugrunde gelegt (4).

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 37,6 bis 67,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen (8).

Gewichtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patienten mit T2DM über dem Durchschnittswert von 37,6 bis 67,0 kg liegt, bleiben unter Verwendung des Mikrozensus für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Der jährliche Insulinverbrauch liegt somit für Humaninsulin und bei einer CT bei 9.606,8 bis 48.910 I.E., der jährliche Insulinverbrauch bei einer ICT liegt bei 3.842,72 bis 29.346 I. E.. Mit dieser theoretischen Größe kommt es allerdings bei der Berechnung der Kosten für Insulin zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Jahrestherapiekosten. Pädiatrische Patienten mit T2DM zeigen in der Versorgungsrealität einen wesentlichen höheren BMI und damit höheres Gewicht. Mit einem höheren Gewicht steigt automatisch auch der Verbrauch an Insulin, was in der Folge höhere Kosten für das System der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bedeutet.

### ***Liraglutid***

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Liraglutid beträgt (nach einer vierwöchigen Auftitrierungsphase von 0,6 mg) 1,2 mg täglich. 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) (5). Die definierte Tagesdosis (DDD) von Liraglutid ist mit Beginn des Jahres 2020 auf 1,5 mg festgelegt worden (9) und wird bei der Berechnung der Kosten entsprechend verwendet. Multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr von 365 Tagen ergibt sich somit ein jährlicher Verbrauch von 547,5 mg pro Patient.

### ***Dapagliflozin***

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Dapagliflozin ist 10 mg 1x täglich. Die entsprechende Dosis von Dapagliflozin wird als Tablette zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten müssen als Ganzes geschluckt werden. Multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr von 365 Tagen ergibt sich somit ein jährlicher Verbrauch von 3.650 mg pro Patient.

### ***Exenatid***

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Exenatid ist 2 mg 1x wöchentlich. Multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr von 52 Tagen ergibt sich somit ein jährlicher Verbrauch von 104 mg.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den*

Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg	287,72 (Trulicity® Injektionslösung, 0,75 mg, 12 Fertigpens (je 0,5 mL) PZN 14264033) (Trulicity® Injektionslösung, 1,5 mg, 12 Fertigpens (je 0,5 mL) PZN 10921557)	259,71 [1,77*; 26,24***]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Mischinsulin	89,94 (HUMINSULIN Profil III Injektionslösung 300 I.E.)	81,93 [1,77*, 6,24**]
Humaninsulin (Bolusinsulin)	89,94 (HUMINSULIN Normal Injektionslösung Insulin, normal (human) 300 I.E.)	81,93 [1,77*, 6,24**]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,94 (HUMINSULIN Normal Injektionslösung Insulin, normal (human) 300 I.E.)	81,93 [1,77*, 6,24**]
Metformin 500 mg/1.000 mg	16,48 (Metformin 500 mg Tablette, 180 Tabletten) 19,08 (Metformin 1.000 mg Tablette, 180 Tabletten)	14,28 [1,77*, 0,43**] 16,67 [1,77*, 0,64**]
Liraglutid	618,86 (6,0 mg, 10x Injektionslösung)	559,42 [1,77*, 57,67**]
Dapagliflozin	269,63 (FORXIGA 10 mg, 98 Filmtabletten PZN: 10330201)	243,43 [1,77*, 24,53**]
Exenatid	385,99 (BYDUREON Exenatid 2 mg, Pulverlösung)	348,66 [1,77*, 35,56**]
* Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt), ** Festbetrag, *** Rabatt nach § 130a		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; mg: Milligramm; mL: Milliliter; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2023) verwendet. Der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) beträgt 1,77 Euro.

Es wurden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung verwendet: Existiert ein Festbetrag, wurde dieser verwendet. Existieren zusätzlich noch Rabatte und sind diese in der Lauer-Taxe aufgeführt, wurden diese zusätzlich berücksichtigt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede*

*zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	1-2x täglich	365-730
		Blutzuckerteststreifen	1-3x täglich	365-1.095
		Lanzetten	1-3x täglich	365-1.095
ggf. + Metformin		nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Mischinsulin		Einmalnadeln	1-2x täglich	365-730
		Blutzuckerteststreifen	1-3x täglich	365-1.095
		Lanzetten	1-3x täglich	365-1.095
ggf. + Metformin		nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : intensivierete Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM			
Humaninsulin (Bolusinsulin)		Einmalnadeln	4-5x täglich	1.460-1.825
		Blutzuckerteststreifen	4-6x täglich	1.460-2.190
		Lanzetten	4-6x täglich	1.460-2.190
Liraglutid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	1x täglich	365
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Exenatid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: 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 (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen auszuweisen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der FI- oder Gebrauchsinformationen (GI) regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, werden analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM nicht berücksichtigt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Bei Dulaglutid handelt es sich um einen sofort gebrauchsfertigen Fertigpen, der nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist. Weitere zusätzliche Kosten, z. B. durch zusätzliche Nadeln oder ärztliche Honorarkosten, fallen nicht an (2).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für die zVT ergeben sich folgende zusätzliche GKV-Kosten:

#### ***Metformin:***

Es ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Kosten.

#### ***Humaninsulin (NPH-Insulin, Mischinsulin, Bolusinsulin):***

Für die Behandlung mit Humaninsulin (Neutrales Protamin Hagedorn [NPH]-Insulin, Mischinsulin und Bolusinsulin) werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln angesetzt, da für jede Applikation von Humaninsulin gemäß FI der Patient angewiesen ist, eine neue Nadel zu verwenden (10). Zusätzlich werden Blutzuckerteststreifen und Lanzetten als zusätzliche GKV-Kosten berücksichtigt (4).

Im Rahmen der ICT können zur Therapieunterstützung diverse Hilfsmittel wie die kontinuierliche Glukosemessung (CGM), eingesetzt werden. Für die CGM fallen Kosten in Höhe von jeweils 8,11 € bis zu 10x im Jahr an. Es wird empfohlen, die CGM-Glukosewerte durch Blutglukoseselbstmessungen zu kontrollieren, beispielsweise bei starken Glukoseschwankungen und vor der Insulingabe (11). Hierdurch entsteht ein sehr individueller Bedarf an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, welche der Patient bei der Therapie benötigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen vereinfachte Annahmen getroffen worden. So werden in der weiteren Darstellung der Kosten einer ICT lediglich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, welche im Rahmen der Blutglukoseselbstmessung anfallen, aufgeführt.

#### ***Humaninsulin oder Mischinsulin***

- Einmalnadeln zur Injektion von Insulin 1 bis 2x täglich, das entspricht 365 bis 730 Nadeln
- Lanzetten als Einstichhilfe zur Kontrolle des Blutzuckers 1 bis 3x täglich, das entspricht 365 bis 1.095 Lanzetten
- Blutzuckerteststreifen zur Kontrolle des Blutzuckers 1 bis 3x täglich, das entspricht 365 bis 1.095 Blutzuckerteststreifen

#### ***NPH-Insulin + Bolusinsulin (ICT)***

- Einmalnadeln zur Injektion von Insulin 4 bis 5x täglich entspricht 1.460 bis 1.825 Nadeln
- Lanzetten als Einstichhilfe zur Kontrolle des Blutzuckers 4 bis 6x täglich entspricht 1.460 bis 2.190 Lanzetten
- Blutzuckerteststreifen zur Kontrolle des Blutzuckers 4 bis 6x täglich entspricht 1.460 bis 2.190 Blutzuckerteststreifen

**Liraglutid:**

- Einmalnadeln für die Verwendung des Victoza Pen 1x/Tag

**Dapagliflozin:**

Es ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Kosten.

**Exenatid**

Es ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Kosten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Einmalnadeln	0,20
Blutzuckerteststreifen	0,32
Lanzetten	0,02
Einmalnadeln Liraglutid <sup>a</sup>	0,22
a: Für das Arzneimittel Liraglutid können nicht die für Insulinpens berücksichtigten Einmalnadeln herangezogen werden. Stattdessen müssen Nadeln mit bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G für die Injektion verwendet werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mm: Millimeter.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-18 weist die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.01.2023); dabei wurde in Anlehnung an frühere G-BA-Beschlüsse zu Antidiabetika jeweils die preisgünstigste Packung bzw. das preisgünstigste Gerät herangezogen, für das ein Apothekenverkaufspreis ausgewiesen war.

Für das Arzneimittel Liraglutid können nicht die für Insulinpens berücksichtigten Einmalnadeln herangezogen werden. Stattdessen müssen Nadeln mit bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G für die Injektion werden, die in der Lauer-Taxe als NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln zu finden sind und sich auch im Preis von den Insulinnadeln abheben.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	72,82-145,64
		Blutzuckerteststreifen	116,44-349,31
		Lanzetten	7,67-23,00
		<b>Summe</b>	<b>196,92-517,94</b>
ggf. + Metformin		nicht zutreffend	nicht zutreffend
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM		
		Einmalnadeln	72,82-145,64
		Blutzuckerteststreifen	116,44-349,31
		Lanzetten	7,67-23,00
<b>Summe</b>	<b>196,92-517,94</b>		
ggf. + Metformin		nicht zutreffend	nicht zutreffend
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : intensivierete Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM		
		Humaninsulin (Bolusinsulin)	291,27-364,09
		Humaninsulin (NPH-Insulin)	465,74-698,61
		Lanzetten	30,66-45,99
<b>Summe</b>	<b>787,67-1.108,69</b>		
Liraglutid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	Einmalnadeln	80,30
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nicht zutreffend	nicht zutreffend
		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Exenatid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	nicht zutreffend	nicht zutreffend
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: 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 (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg	Kinder und Jugendliche mit T2DM	1.128,50	nicht zutreffend	nicht zutreffend	1.128,50
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Humaninsulin		262,36-1.335,73	196,92-517,94	nicht zutreffend	459,28-1.853,67

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
ggf. + Metformin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	28,96-67,62	nicht zutreffend	nicht zutreffend	28,96-67,62
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : konventionelle Insulintherapie (CT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM				
Mischinsulin		262,36-1.335,73	196,92-517,94	nicht zutreffend	459,28-1.853,67
ggf. + Metformin		28,96-67,62	nicht zutreffend	nicht zutreffend	28,96-67,62
Eskalation der Humaninsulin-Therapie <sup>a</sup> : intensivierete Insulintherapie (ICT)	Kinder und Jugendliche mit T2DM				
Humaninsulin (Bolusinsulin)		104,94-801,44	787,67-1.108,69	nicht zutreffend	997,56-2.711,57
Humaninsulin (NPH-Insulin)		104,94-801,44		nicht zutreffend	
Liraglutid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	1.701,57	80,30	nicht zutreffend	1.781,87
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Dapagliflozin	Kinder und Jugendliche mit T2DM	906,65	nicht zutreffend	nicht zutreffend	906,65
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Exenatid	Kinder und Jugendliche mit T2DM	1.510,86	nicht zutreffend	nicht zutreffend	1.510,86
ggf. + SoC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: 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 (1).</p> <p>CT: Konventionelle Insulintherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; SoC: Standard of Care; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenz und Inzidenz wurde eine Zielpopulation von 642-710 Patienten abgeleitet, die grundsätzlich für eine Therapie mit Dulaglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen. Wie oben bereits dargestellt, ist diese Zahl vermutlich noch überschätzt. Zur Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren sind neben Dulaglutid Metformin, Insuline, Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid zugelassen. Aufgrund des einfachen Behandlungsschemas und des guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dulaglutid wird erwartet, dass der Wirkstoff in der Therapielandschaft eine gute Alternative darstellen kann.

Außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bestehen gemäß FI ansonsten keine Kontraindikationen für Dulaglutid (2).

Auf eine Differenzierung in einen ambulanten und stationären Versorgungsbereich wird verzichtet, da es sich bei der Therapie mit Dulaglutid um eine maßgeblich im ambulanten Bereich durchgeführte Therapie handelt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dulaglutid wird voraussichtlich dazu führen, dass sich der Wirkstoff nun auch in diesem neu zugelassenen Anwendungsgebiet etablieren wird. Insgesamt ist die Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verglichen mit den weiteren zugelassenen Indikationen von Dulaglutid jedoch klein.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer, Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT wurden die Angaben aus den entsprechenden FI (2, 3, 5, 7, 10, 12) bzw. den Tragenden Gründen von Dapagliflozin (4) entnommen.

Angaben zu den Kosten und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden der Lauer-Taxe bzw. der gültigen Fassungen von SGB V § 130 und SGB V § 130a entnommen (01.01.2023).

Im Zuge der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zugrunde gelegt und für die finale Darstellung kaufmännisch gerundet. Es kann dementsprechend zu Rundungsdifferenzen kommen (13).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-383. 2022.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: März). 2023.
3. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: September). 2022.
4. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2,  $\geq 10$  Jahre). 2022.
5. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: September). 2020.
6. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: Juli). 2022.
7. AstraZeneca AB. Fachinformation Bydureon® 2 mg Depot-Injektions suspension in einem Fertigpen (Stand: Juli). 2022.
8. Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: [https://www.gbe-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=](https://www.gbe-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=). [Zugriff am: 24.01.2023]
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index A10BJ Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues. 2023. Verfügbar unter: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A10BJ](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BJ). [Zugriff am: 31.01.2023]
10. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Humalog® (Stand September). 2020.
11. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter- S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. 2015.
12. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin® (Stand: August 2020). 2020.
13. Lilly Deutschland GmbH. Jahrestherapiekosten. 2023.

## 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die

*behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (1) 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).

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.

#### *Versäumte Dosis*

Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als 3 Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als 3 Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren.

### ***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.

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**

##### ***Typ 1-Diabetes mellitus oder diabetische Ketoazidose***

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Dulaglutid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

##### ***Schwere gastrointestinale Erkrankungen***

Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

##### ***Dehydrierung***

Bei mit Dulaglutid behandelten Patienten wurde, vor allem zu Beginn der Therapie, über Dehydrierung berichtet, die manchmal zu akutem Nierenversagen oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion führte. Oft entwickelten sich die berichteten renalen unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die zuvor Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder eine Dehydrierung zeigten. Patienten, die mit Dulaglutid behandelt werden, sollten zum einen auf das potenzielle Risiko einer Dehydrierung, insbesondere im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden, zum anderen darauf, Maßnahmen zu ergreifen, um einen Flüssigkeitsmangel zu vermeiden.

### ***Akute Pankreatitis***

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### ***Hypoglykämie***

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

### ***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

### **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.

### ***Paracetamol***

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der  $C_{\max}$  – Wert von Paracetamol um 36 % bzw. 50 % reduziert und der mediane  $t_{\max}$  –Wert verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl.  $AUC_{(0-12)}$ ,  $C_{\max}$  or  $t_{\max}$  von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### ***Atorvastatin***

Eine gleichzeitige Gabe von 1,5 mg Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70 % beim  $C_{\max}$  und 21 % beim  $AUC_{(0-\infty)}$  von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten *o*-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere  $t_{1/2}$  –Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach einer Gabe Dulaglutid um 17 % bzw. 41 % erhöht. Diese

Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### ***Digoxin***

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und 2 aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen von je 1,5 mg waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ( $AUC_{\tau}$ ) und  $t_{max}$  von Digoxin unverändert;  $C_{max}$  war um bis zu 22 % reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### ***Antihypertensiva***

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen von je 1,5 mg mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder  $C_{max}$  des Lisinopriels. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril  $t_{max}$  von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als 1,5 mg Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und  $C_{max}$  von Metoprolol jeweils um 19 % und 32 %.  $t_{max}$  von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

### ***Warfarin***

Nach Dulaglutid-Gabe (1,5 mg) bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie  $C_{max}$  von R-Warfarin unverändert,  $C_{max}$  von S-Warfarin nimmt um 22 % ab.  $AUC_{INR}$  erhöhte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response ( $INR_{max}$ ). Die international normalised ratio response Zeit ( $tINR_{max}$ ) war um 6 Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für  $t_{max}$  von etwa 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### ***Orale Kontrazeptiva***

Die Gabe von Dulaglutid (1,5 mg) zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg / Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von  $C_{max}$  in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von  $t_{max}$  von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

### ***Metformin***

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen von je 1,5 mg mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit ( $AUC_{\tau}$ ) von Metformin um bis zu 15 % und  $C_{max}$  reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich  $t_{max}$  veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten

Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

## **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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

## **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 einem einem 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR]) (2) handelt es sich bei Trulicity® um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Darüber hinaus sind keine besonderen Anforderungen für das Inverkehrbringen von Trulicity® benannt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Trulicity® wurde kein Annex IV erstellt. In Anhang IID (Bedingungen oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation (EPAR) (2) finden sich Angaben zum europäischen Risikomanagement-Plan (RMP):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Dulaglutid und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen EPAR (3) entnommen und sind in Tabelle 3-21 aufgeführt:

Tabelle 3-21: Dulaglutid: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine		
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
Schilddrüsen C-Zell-Tumore	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 5.3  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: UE Follow-up-Form für Hypocalciämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie und Krebs/Neoplasien  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten H9X-MC-B001: medulläres Schilddrüsenkarzinom: Beobachtungsstudie. H9X-MC-B013: Dulaglutid: Retrospektive Studie.
Bauchspeicheldrüsenkrebs	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: nicht zutreffend.	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: UE Follow-up-Form für Krebs/Neoplasien  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		H9X-MC-B013: Dulaglutid: Retrospektive Studie
<b>Fehlende Informationen</b>		
Keine		
EU: Europäische Union; GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist; RMP: Risikomanagement-Plan; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; T2DM: Typ 2-Diabetes mellitus; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben wurden der Fachinformation, der Produktinformation (EPAR) und dem EPAR von Trulicity® entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity® (Stand: März). 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Trulicity®: EPAR – Produktinformation. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 21.03.2023]
3. European Medicines Agency (EMA). Trulicity®: EPAR – Procedure No. EMEA/H/C/002825/II/0065. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0065-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 20.03.2023]

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

	keine		
--	-------	--	--

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Nicht zutreffend.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

**3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.