

Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The segments are in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-28

Version: 1.0

Stand: 27.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1586

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2023

Interne Projektnummer

A23-28

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Katharina Frangen
- Claudia Kapp
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Regine Potthast
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter

Dulaglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Dulaglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

Dulaglutid ist für mehrere Altersgruppen zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.20
I Anhang A Suchstrategien.....	I.22
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.23

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid	I.6
Tabelle 3: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid	I.11
Tabelle 5: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	insulinnaive Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c
2	insulinerfahrene Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit abgesehen. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie sollte in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin/dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie

Der pU weicht von der Festlegung der 2 Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Den Begründungen des pU für diese Abweichungen wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend für die vom G-BA

festgelegten Patientenpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßiger Vergleichstherapie

Der pU folgt weder der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 Patientenpopulationen noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Begründung verweist der pU auf die aus seiner Sicht allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2, weshalb die Vergleichstherapie in Ergänzung zu Metformin und Insulin auf alle zugelassenen Optionen (Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid) zu erweitern sei. Für die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der pU auf verschiedene Leitlinien und Studien. Aus Sicht des pU steht der/dem behandelnden Ärztin/Arzt somit eine breite Auswahl an patientenindividuellen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in 2 Teilpopulationen ist nach Auffassung des pU daher hinfällig.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten keine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen. Auch die vom pU vorgebrachten Quellen sind für die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend. Insgesamt sind die Argumente des pU nicht geeignet, eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante Studie zum Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie, legt aber ergänzend die Studie AWARD-PEDS vor.

Die vom pU ergänzend vorgelegte Studie AWAED-PEDS ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da weder getrennte Auswertungen für die vom G BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt werden, noch die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid.

Tabelle 3: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	insulinnaive 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 ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit abgesehen. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützend zu Diät und Bewegung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dulaglutid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	insulinnaive 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 ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c
2	insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit abgesehen. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie sollte in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin/dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie

Der pU weicht von der Festlegung der 2 Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Den Begründungen des pU für diese Abweichungen wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird dementsprechend für die vom G-BA

festgelegten Patientenpopulationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Abweichung von der Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßiger Vergleichstherapie

Der pU folgt weder der Festlegung des G-BA zur Einteilung des Anwendungsgebiets in 2 Patientenpopulationen noch der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Begründung verweist der pU auf die aus seiner Sicht allgemein limitierten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2, weshalb die Vergleichstherapie in Ergänzung zu Metformin und Insulin auf alle zugelassenen Optionen (Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid) zu erweitern sei. Aus Sicht des pU steht der/dem behandelnden Ärztin/Arzt somit eine breite Auswahl an patientenindividuellen Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Aufteilung der betrachteten Patientenpopulation in 2 Teilpopulationen ist nach Auffassung des pU daher hinfällig.

Für die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der pU auf die Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahr 2021 [2] und die Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3], die nach Auffassung des pU Liraglutid bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin bzw. unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin (mit oder ohne Insulin) empfehlen würden. Auch in der aktualisierten Praxisleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft [4] werden aus Sicht des pU Inkretinmimetika und somit Liraglutid und Exenatid als Alternative oder Ergänzung zu Metformin empfohlen. Zudem führt der pU für alle 3 Wirkstoffe jeweils eine Studie an, in denen diese gegenüber Placebo zumeist zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Metformin (mit oder ohne Insulin) untersucht werden [5-7].

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So ist eine limitierte Auswahl an zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten keine hinreichende Begründung, um von der Festlegung der Patientenpopulationen sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuweichen. Auch die vom pU vorgebrachten Quellen sind für die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend. So werden die Wirkstoffe Dapagliflozin und Exenatid in der vom pU zitierten Leitlinie der ADA [2] nicht erwähnt. Des Weiteren sind die Aussagen zum Gebrauch der Wirkstoffe Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid in weiteren nationalen und internationalen Leitlinien [4,8] [9-11] nicht so einheitlich, als dass sich daraus die Abweichung

von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA begründen ließe. Insgesamt sind die - Argumente des pU nicht geeignet, eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (Stand zum 16.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 16.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dulaglutid (letzte Suche am 18.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dulaglutid (16.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 11.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante Studie zum Vergleich von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2.

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, identifiziert jedoch auch gegenüber der von ihm selbst gewählten Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 2) keine relevante Studie.

Ergänzend legt der pU die Studie H9X-MC-GBGC/AWARD-PEDS (im Folgenden AWARD-PEDS) [12] vor. Diese eignet sich nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Beschreibung der Studie AWARD-PEDS

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

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykierten-Hämoglobin(HbA1c)-Wert von > 6,5 % bis ≤ 11,0 %. Es sei denn, die Erkrankung war neu

diagnostiziert und bislang ausschließlich mit Diät und Bewegung behandelt worden. In diesem Fall sollte der HbA1c Wert $> 6,5\%$ bis $\leq 9,0\%$ betragen.

Eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Studieneinschluss war kein Einschlusskriterium. Eine zum Zeitpunkt der Randomisierung bestehende medikamentöse Therapie mit Metformin und/oder Basalinsulin musste seit mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste.

Insgesamt wurden 154 Kinder und Jugendliche im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einem der folgenden 3 Behandlungsarmen zugewiesen: a) 0,75 mg 1-mal wöchentlich Dulaglutid; b) 0,75 mg 1-mal wöchentlich Dulaglutid für 4 Wochen mit anschließender Dosiserhöhung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich – sofern die vorherige 0,75-mg-Dosis nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes gut vertragen wurde – oder c) Placebo.

Für die Gabe von Dulaglutid in der Studie ist anzumerken, dass diese in beiden Dulaglutidarmen von den Vorgaben der Fachinformation abweicht. Laut Fachinformation [13] beträgt die initiale Dosis für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren 0,75 mg 1-mal wöchentlich. Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf eine Höchstdosis von 1,5 mg 1-mal wöchentlich gesteigert werden. In Arm a) war eine Dosissteigerung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich jedoch nicht erlaubt. In Arm b) wurde die Dosis zwar auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht, doch diese Erhöhung erfolgte nicht nach Bedarf, sondern für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu einem vorab festgelegten Zeitpunkt (Woche 4), sofern keine Sicherheitsbedenken bestanden.

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

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

Einteilung der Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie AWARD-PEDS nicht umgesetzt

Der pU legt für die Studie AWARD-PEDS keine Auswertungen für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vor. Stattdessen bearbeitet der pU in seinem Dossier nur

1 Fragestellung, in der er alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gemeinsam betrachtet. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die 2 Fragestellungen des G-BA ist auf Basis des Dossiers des pU somit nicht möglich.

Zudem entspricht die in der Studie AWARD-PEDS durchgeführte Behandlung für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. So erhielten 63 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm als antidiabetische Therapie zunächst nur eine Monotherapie mit Metformin. Eine Monotherapie mit Metformin ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der G-BA weist darauf hin, dass das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Da die Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen (siehe z. B. [8,10]) für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). Somit führt die fehlende Optimierung der bestehenden Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung im Placeboarm dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.

Die oben beschriebenen Möglichkeiten zur Therapieeskalation in der Studie führen nicht zu einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da sie keiner leitlinienkonformen Therapieoptimierung entsprechen.

Zusammenfassend ist die vom pU ergänzend vorgelegte Studie AWAED-PEDS zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da weder getrennte Auswertungen für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen vorgelegt werden, noch die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen weder für Fragestellung 1 (insulinnaive Kindern 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) noch für Fragestellung 2 (insulinerfahrene 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) geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dulaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	insulinnaive 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 ^b zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Humaninsulin + Metformin ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) ^{c, d, e}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Laut G-BA ist zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Metformin Mittel der ersten Wahl.

c. Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist. Daher wird von einer separaten Benennung der Patientenpopulation mit Metformin-Kontraindikation bzw. -Unverträglichkeit abgesehen. Bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie, oder bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist eine Behandlung mit Insulin ggf. in Kombination mit Metformin angezeigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

d. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

e. Laut G-BA ist für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen (CT bzw. ICT), zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44(Suppl 1): S180-s199. <https://dx.doi.org/10.2337/dc21-S013>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5340/2021-12-15_Informationen-zVT_Dapagliflozin_D-760.pdf.
4. Holder M, Kapellen T, Ziegler R et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetologie und Stoffwechsel 2022; 17(S 02): S145-S158. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1849-0342>.
5. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Technol Ther 2014; 16(10): 679-687. <https://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0366>.
6. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2022; dc212275. <https://dx.doi.org/10.2337/dc21-2275>.
7. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N 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. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10(5): 341-350. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00052-3](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00052-3).
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2023; 46(Suppl 1): S230-s253. <https://dx.doi.org/10.2337/dc23-S014>.
9. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter- S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. 2015.

10. Peña AS, Curran JA, Fuery M et al. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Med J Aust* 2020; 213(1): 30-43. <https://dx.doi.org/10.5694/mja2.50666>.
11. Shah AS, Zeitler PS, Wong J et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(7): 872-902. <https://dx.doi.org/10.1111/pedi.13409>.
12. Eli Lilly. A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963766>.
13. Lilly. Trulicity [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Dulaglutid

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
DULAGLUTIDE OR LY-2189265

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
DULAGLUTID* OR LY2189265 OR LY-2189265 OR "LY 2189265"

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
DULAGLUTIDE OR LY2189265 OR LY-2189265 OR LY 2189265

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

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

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

Kombinationstherapie

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 90 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m²) erforderlich.

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (<15 ml/min/1,73 m²). Die Anwendung von Trulicity kann deshalb bei

diesen Patienten nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	konventionelle Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICT	intensivierte Insulintherapie
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
pU	pharmazeutischer Unternehmer
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach ist Dulaglutid nun auch indiziert bei Patientinnen und Patienten ab 10 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 [1].

In der vorliegenden Bewertung wird nur die Gruppe der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren betrachtet, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist, da die Gruppe der Erwachsenen bereits bewertet wurde [2].

Die Zielpopulation unterteilt sich nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) weiter in 2 Fragestellungen:

- Insulinnaive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- Insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

Der G-BA benennt dabei keine separate Fragestellung für Dulaglutid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist.

In Modul 3 A liegen keine Angaben je Fragestellung vor.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Probleme mit der Compliance und der Therapietreue die Behandlung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit T2DM erschweren. Dulaglutid soll den therapeutischen Bedarf durch eine gebrauchsfertige wöchentliche Injektion abdecken.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) in Deutschland	–	5 999 785
2	Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) mit T2DM in Deutschland	12,2 (95 %-KI: [11,3; 13,0]) bis 13,5 (95 %-KI: [11,7; 15,5]) pro 100 000 Personen	732–810 (95 %-KI: [678; 930])
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,43 %	640–708 (95 %-KI: [593; 813])

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Schritt 1: Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) in Deutschland

Der pU ermittelt auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand (Stichtag: 31.12.2021) in Deutschland [3] eine Anzahl von 5 999 785 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren.

Schritt 2: Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) mit T2DM in Deutschland

Der pU gewinnt Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen aus einer Publikation von Rosenbauer et al. (2019) [4]: Für die Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11- bis 18-Jährigen zieht der pU für das letztverfügbare Beobachtungsjahr 2016 eine korrigierte Prävalenz von 12,2 (95 %-KI: [11,3; 13,0]) bis 13,5 (95 %-KI: [11,7; 15,5]) pro 100 000 Personen heran. Die Angaben der Untergrenze beziehen sich auf eine Auswertung des bundesweiten Registers zur Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV-Register), einer computergestützten longitudinalen Erfassung u. a. der Behandlung von Diabetespatientinnen und -patienten. Die Angaben zur Obergrenze beziehen sich auf das populationsbezogene Diabetesregister in Nordrhein-Westfalen. Für die

Datenquellen erfolgten Vollständigkeitschätzungen, um u. a. erfassungskorrigierte Schätzungen der Prävalenz für Deutschland zu erhalten [4].

Die so ermittelten Prävalenzangaben überträgt der pU auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Deutschland im Alter von 10 bis 17 Jahren (siehe Schritt 1) und berechnet eine Spanne von 732 bis 810 (95 %-KI: [678; 930]) Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit bekanntem T2DM in Deutschland.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Mit Annahme eines GKV-Anteils von 87,43 % [3,5] berechnet der pU 640 bis 708 (95 %-KI: [593; 813]) Patientinnen und Patienten mit bekanntem T2DM in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

In der Gesamtschau stellen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung dar. Der wesentliche Grund hierfür ist, dass der pU die Zielpopulation nicht gemäß der Fachinformation [1] auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM einschränkt.

Weiterhin sehen die beiden vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1) u. a. eine Aufteilung der Zielpopulation nach dem Kriterium insulinnaiv bzw. insulinerfahren vor. Auf Grundlage der Angaben des pU in Modul 3 A des Dossiers sind keine Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten verfügbar. Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den vom G-BA vorgegebenen Fragestellungen sind weiterführende Daten erforderlich.

Schließlich ergeben sich Unsicherheiten im Hinblick auf die Prävalenzangaben, die der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit T2DM zugrunde liegen. Die Autorinnen und Autoren der Publikation von Rosenbauer et al. (2019) [4] weisen selbst darauf hin, dass die Angaben zur Prävalenz schwanken und dies wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Erfassungsmethodik und einer abweichenden Klassifikation des T2DM zusammenhängt. Weitere Unsicherheit besteht aufgrund einer nicht bekannten Anzahl an Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, der noch nicht diagnostiziert wurde (Dunkelziffer), worauf in der vom pU herangezogenen Publikation ebenfalls hingewiesen wird.

Einordnung im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren

In einem vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Dapagliflozin aus dem Jahr 2022 wurde die GKV-Zielpopulation des deckungsgleichen Anwendungsgebietes auf 645 bis 714 (95 %-KI: [597; 819]) Patientinnen und Patienten in Deutschland beziffert [6]. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation beruht auf einer identischen methodischen Vorgehensweise wie im vorliegenden Verfahren mit dem Unterschied, dass die Anzahl der

Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren etwas niedriger lag (5 991 238 gegenüber 5 999 785) und der GKV-Anteil geringfügig höher lag (88,2 % gegenüber 87,43 %). Für die Prävalenzangaben legte der damalige pU ebenfalls die Publikation von Rosenbauer et al. (2019) [4] zugrunde. Die Angaben aus dem vorangegangenen Bewertungsverfahren wurden als Überschätzung bewertet mit der gleichen Argumentation, dass bei der Herleitung die Zielpopulation nicht auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM einschränkt wurde [6]. Da die vorliegenden Patientenzahlen aus dem aktuellen Verfahren in einer vergleichbaren Größenordnung liegen, ist auch unter Berücksichtigung des vorangegangenen Verfahrens zu Dapagliflozin von einer Überschätzung auszugehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren in Deutschland in den nächsten 5 Jahren mit großer Unsicherheit behaftet sind, jedoch basierend auf retrospektiven Daten eine Zunahme der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren erwartet wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dulaglutid	Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung ^b , davon	640–708 (95 %-KI: [593; 813])	Die Angaben des pU stellen eine Überschätzung aufgrund der fehlenden Einschränkung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM dar. Es fehlt eine Unterteilung der Zielpopulation in die 2 Fragestellungen nach den Vorgaben des G-BA. Hierfür sind weiterführende Daten erforderlich.
	insulinaive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	k. A.	
	insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	k. A.	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Dulaglutid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Für insulinnaive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Humaninsulin + Metformin
- Für insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]).

Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer CT (Mischinsulin) oder einer ICT unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu den Arzneimitteln Liraglutid, Dapagliflozin und Exenatid, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dulaglutid, Metformin und Humaninsulin entsprechen weitgehend der jeweiligen Fachinformation [1,7,8].

Für Dulaglutid [1] gibt der pU eine Anzahl von 52 Zyklen pro Jahr an. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von 52,1 Behandlungen pro Jahr.

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dulaglutid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungen [1,7,8].

Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde und berücksichtigt eine Spanne für das Körpergewicht (Untergrenze: durchschnittliches Gewicht von 37,6 kg der Altersgruppe 10 bis unter 11 Jahre; Obergrenze: durchschnittliches Gewicht von 67,0 kg der Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahre) [9].

Für die Behandlung mit Neutrales-Protamin-Hagedorn(NPH)-Insulin und Bolusinsulin setzt der pU jeweils 40 % bis 60 % des Insulin-Tagesbedarfs an.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dulaglutid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit NPH-Insulin, der CT (Mischinsulin) sowie der ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Der pU geht für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für eine Therapie mit NPH-Insulin und im Rahmen einer CT von einem 1- bis 3-mal täglichen Verbrauch und bei Einmalnadeln zur Insulinapplikation von einem 1- bis 2-mal täglichen Verbrauch aus. Für die ICT setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten von 4- bis 6-mal täglich an. Auch für die Einmalnadeln zur Insulinapplikation setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von 4- bis 5-mal täglich an.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Dulaglutid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1128,50 €, welche ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Diese sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.

Für eine Therapie mit Humaninsulin (Mischinsulin) gibt der pU für die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient als Untergrenze 459,28 € und als Obergrenze 1853,67 € an. Die Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Jahrestherapiekosten für eine mögliche Kombinationstherapie mit Metformin gibt der pU separat an. Für eine Therapie mit Metformin gibt der pU für die Jahrestherapiekosten als Untergrenze 28,96 € und als Obergrenze 67,62 € an. Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind vor dem Hintergrund einer Verabreichung in ganzen Tabletten plausibel. Bei Verwendung von $\frac{1}{2}$ Tabletten der Wirkstärke 1000 mg ergeben sich in der Untergrenze niedrigere Jahrestherapiekosten.

Für die ICT gibt der pU für die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient eine Untergrenze von 997,56 € und eine Obergrenze von 2711,57 € an. Die Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei den Gesamtkosten einer Therapie mit NPH-Insulin (104,94 bis 801,44 €) und Bolusinsulin (104,94 bis 801,44 €) berücksichtigt der pU nicht korrekt die anteilige Verabreichung der Wirkstoffe (siehe II 2.2). So beziehen sich bspw. beide Untergrenzen auf 40 % des Insulin-Tagesbedarfs, obwohl eine anteilige Verabreichung von 40 % und 60 % anzusetzen wären.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Dulaglutid ggf. + Kombinationspartner	Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem T2DM in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung	1128,50 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	0 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	0 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	1128,50 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	Die Angaben des pU sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapien^b						
Humaninsulin ^c	insulinnaive Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	262,36– 1335,73	196,92– 517,94	0	459,28– 1853,67	Die Angaben sind plausibel.
+ Metformin		28,96–67,62	0	0	28,96–67,62	Die Angaben sind vor dem Hintergrund einer Verabreichung in ganzen Tabletten plausibel (siehe II 2.5).

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie			Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Eskalation der Insulintherapie	CT (Mischinsulin) ^c	als Monotherapie	insulinerfahrene Kinder im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	262,36–1335,73	196,92–517,94	0	459,28–1853,67	Die Angaben zum Humaninsulinregime CT sind plausibel.
		+ Metformin		28,96–67,62	0	0	28,96–67,62	Bei den Jahrestherapiekosten zum Humaninsulinregime ICT berücksichtigt der pU nicht korrekt die anteilige Verabreichung der Wirkstoffe (siehe II 2.5).
	ICT ^c	NPH-Insulin		104,94–801,44	787,67–1108,69	0	997,56–2711,57	
		Bolusinsulin		104,94–801,44				
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Dulaglutid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit selbst in niedrigen Dosierungen aufweist.</p> <p>c. Der pU nimmt einen Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2,0 I.E. / kg Körpergewicht für Kinder in der Pubertät an. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient geht der pU auf Grundlage der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 von einem Durchschnittsgewicht im Alter von 10 bis 18 Jahren von 37,6 kg bis 67,0 kg aus [9].</p> <p>CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>								

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Dulaglutid. Neben Dulaglutid sind auch weitere Arzneimittel zur Behandlung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Er gibt darüber hinaus an, dass Gegenanzeigen bei der Gabe von Dulaglutid bezüglich einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats bestehen. Der Einsatz von Dulaglutid wird laut pU überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich stattfinden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Trulicity [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-09_dulaglutid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Statistisches Bundesamt. Datenbank des statistischen Bundesamtes (Genesis-Online) [online]. 2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
4. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U et al. 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. <https://dx.doi.org/10.25646/5981>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [online]. 2022. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1313 - Dapagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5339/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-760.pdf.
7. Merck Serono. Fachinformation Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Lilly Deutschland. Fachinformation Huminsulin. 2020.
9. Informationssystem der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2023. URL: 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=