

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin auf Basis der DINAMO-Studie.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CT	Konventionelle Insulintherapie (Conventional Insulin Therapy)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FPG	Nüchternplasmaglukose (Fasting Plasma Glucose)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)
ID	Identifikationsnummer
mg	Milligramm
n. b.	Nicht berechnet
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Boehringer Ingelheim International GmbH
Anschrift:	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Empagliflozin
Handelsname:	Jardiance®
ATC-Code:	A10BK03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36042
Pharmazentralnummer (PZN)	PZN 14016944 ^a PZN 10262043 ^a PZN 10262072 ^a PZN 10262095 ^b PZN 10262132 ^b PZN 14016973 ^b
ICD-10-GM-Code	E11
Alpha-ID	I99060, I99061, I99062, I99190, I99063, I99008, I99067, I99066, I2101, I99010, I99009, I31253, I31254, I31255, I31256, I2102, I31260, I31262, I31261, I2104, I2103, I99175, I99240, I99192, I99191, I99011, I97996, I99012, I99013, I98000, I98001, I98003, I98002, I97997, I97998, I97999, I99208, I99205, I99206, I108222, I99207, I99088, I99090, I99020, I99021, I99022, I31300, I31301, I31302, I31303, I31305, I31307, I2117, I2118, I2119, I99209, I99210, I99024, I2114, I99023, I99091, I99018, I31308, I31309, I2121, I2120, I31310, I2115, I31319, I31320, I99215, I99216, I99217, I110901, I99096, I99097, I99025, I2122, I99028, I99026, I99027, I31321, I31322, I31323, I2123, I2126, I2124, I2125, I99218, I99293, I31324, I99288, I99098, I31325, I110903, I99224, I99225, I111717, I99113, I99029, I2127, I99032, I99030, I31341, I31342, I31344, I31343, I31353, I2128, I2131, I2129, I99111,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I99226, I99227, I99228, I99112, I99031, I31348, I31349, I31350, I31351, I31352, I2130, I99235, I99238, I99236, I99129, I99127, I31368, I97867, I31369, I97868, I97866, I99055, I99064, I99065, I98508, I98509, I2133, I2135, I31375, I2134, I99033, I2132, I31374, I99035, I111711, I111715, I99124, I99034, I111707, I99131, I31382, I31384, I99176, I99156, I99157, I99036, I99037, I99130, I99047, I99038, I99039, I99042, I69656, I27881, I69657, I99177, I31390, I27883, I69659, I99041, I99040, I99048, I99132, I99133, I99043, I2141, I31389, I27884, I27885, I2136, I2137, I27882, I2138, I2139, I2144, I2145, I2142, I2140, I27886, I84861, I84862, I2146, I99195, I99196, I99076, I99077, I99078, I99079, I99014, I2109, I99016, I99015, I99017, I31277, I31278, I31279, I31280, I31281, I31282, I2110, I2112, I2111, I2113, I99080, I129440, I31283</p>
<p>a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen für das zu bewertende Arzneimittel aufgeführt.</p> <p>b: Die Dosierung von 25 mg ist nur bei Patienten¹ mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert.</p> <p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: German Modification (deutsche Modifikation); ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ID: Identifikationsnummer; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

¹ Im vorliegenden Dossier wird für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum in einem verallgemeinernden Sinne für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Jardiance wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren ^b zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes 	07.12.2023	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Typ-2-Diabetes mellitus^a</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes 	22.05.2014 ^b
<u>Herzinsuffizienz</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz.	17.06.2021 ^c / 03.03.2022 ^d
<u>Chronische Niereninsuffizienz</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz.	24.07.2023
a: Wortlaut des Anwendungsgebiets Stand Juli 2023 (Änderung der Zulassung mit Datum 19.01.2017). b: Datum der Erteilung der Erstzulassung für Empagliflozin (Jardiance®). c: Für Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion. d: Für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Humaninsulin • Metformin + Liraglutid • einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG folgt der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie grundsätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung. Die diesbezügliche Umsetzung eines entsprechenden Vergleichs von Empagliflozin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer klinischen Studie ist jedoch mit gewissen Limitationen behaftet.</p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG folgt der in Tabelle 1-6 benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) grundsätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung. Die diesbezügliche Umsetzung eines entsprechenden Vergleichs von Empagliflozin mit der zVT im Rahmen einer klinischen Studie ist jedoch mit gewissen Limitationen behaftet:

Eine Insulintherapie wird derzeit in den Leitlinien zwar empfohlen, jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), ähnlich der Therapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten, von Ärzten kritisch gesehen. Zum einen kann es durch die Insulintherapie zu einer weiteren Gewichtszunahme kommen, zum anderen ist die Compliance gerade bei Kindern und Jugendlichen u. a. durch die Gabe als Injektion und der Angst vor akuten Hypoglykämien, auch aufgrund eines nicht so konsequenten Essschemas häufig so schlecht, dass eine ausreichende Blutzuckerkontrolle nicht gewährleistet werden kann. Somit erhöht sich wiederum zum einen das Risiko für Hyperglykämien und zum anderen für diabetesassoziierte mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen. Laut der aktuellen S3-Leitlinie sollte die Insulinbehandlung bei Kindern und Jugendlichen, die initial mit Insulin und Metformin behandelt wurden, schrittweise reduziert werden, wenn die Zielwerte erreicht wurden und somit die Behandlungszeit mit Insulin möglichst kurz gehalten werden. Die genannten Gründe machen eine optimale Therapieeinstellung mit Insulin oftmals sehr schwierig für Patienten und behandelnde Ärzte.

Die Therapie mit Metformin und Liraglutid wird in der aktuellen S3-Leitlinie ebenfalls empfohlen, jedoch können auch hier die Gabe von Liraglutid als tägliche Injektion und die gerade am Anfang häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen die Compliance bei Kindern und Jugendlichen beeinträchtigen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin im oben genannten Anwendungsgebiet wird die pivotale Zulassungsstudie DINAMO herangezogen (siehe Modul 4). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale placebokontrollierte Studie mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu untersuchen. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Somit deckt die Studie DINAMO einen Teil der patientenindividuellen Therapie im Sinne der zVT ab. Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM extrapoliert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzen von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren wird die Studie DINAMO herangezogen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multinationale placebokontrollierte Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu untersuchen. In der 26-wöchigen Behandlungsphase mit anschließender Nachbeobachtungsphase bis Woche 52 erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit Metformin und/oder Insulin. Eine glykämische Notfalltherapie konnte im Rahmen der Studie verabreicht werden. Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei erwachsenen Patienten auf die pädiatrische Population übertragen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen der DINAMO-Studie werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen (DINAMO-Studie)

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen für Empagliflozin auf Basis der DINAMO-Studie

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
In der Studie traten keine Todesfälle auf	nicht belegt
Morbidität	
Veränderung des HbA_{1c}	
<u>Veränderung des HbA_{1c} über den Zeitverlauf (%)^a:</u> <u>Woche 4:</u> Mittlere Differenz: -0,65 [-0,86; -0,43]; p< 0,0001 ^b Hedges'g ^c : -1,19 [-1,59; -0,80] <u>Woche 12:</u> Mittlere Differenz: -0,99 [-1,50; -0,48]; p= 0,0002 ^b Hedges'g ^c : -0,77 [-1,17; -0,38] <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -1,00 [-1,63; -0,37]; p= 0,0022 ^b Hedges'g ^c : -0,63 [-1,04; -0,23]	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<u>Anteil an Patienten mit einem HbA_{1c} <6,5 bzw. 7,0 zu Woche 26:</u> <u>Anteil mit HbA_{1c} <6,5%:</u> RR: 2,24 [0,85; 9,54] ^d ; p=0,1152 ^e <u>Anteil mit HbA_{1c} <7,0%:</u> RR: 1,41 [0,77; 2,81] ^d ; p=0,2871 ^e	
Veränderung der Nüchtern glukose	
<u>Veränderung der Nüchtern glukose (mg/dl)^a:</u> <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -35,18 [-58,61; -11,74]; p= 0,0035 ^f Hedges'g ^c : -0,59 [-0,99; -0,20]	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Veränderung des Körpergewichts	
<u>Veränderung des Körpergewichts (kg)^a:</u> <u>Woche 4:</u> Mittlere Differenz: -0,88 [-1,64; -0,13]; p= 0,0216 ^b Hedges'g ^c : -0,47 [-0,86; -0,07] <u>Woche 12:</u> Mittlere Differenz: -1,40 [-2,70; -0,10]; p= 0,0351 ^b Hedges'g ^c : -0,43 [-0,82; -0,03] <u>Woche 26:</u> Mittlere Differenz: -0,75 [-2,68; 1,19]; p=0,4476 ^b Hedges'g ^c : n. b.	nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Unzureichende glykämische Kontrolle	
<i>Anteil an Patienten mit unzureichender glykämischen Kontrolle bis Woche 26:</i> RR: 0,85 [0,25; 2,92] ^d ; p=0,8575 ^e	nicht belegt
Nebenwirkungen	
Gesamtraten UE	
Gesamtrate UE jeglichen Schweregrades	
<i>Gesamtrate</i> RR: 1,20 [0,93; 1,60] ^d ; p=0,2036 ^e <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 1,24 [0,95; 1,64] ^d ; p=0,1257 ^e	nicht belegt
Gesamtrate schwere UE	
<i>Gesamtrate</i> RR: 0,51 [0,02; 5,59] ^d ; p=0,6927 ^e <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 0,51 [0,02; 5,59] ^d ; p=0,6927 ^e	nicht belegt
Gesamtrate SUE	
<i>Gesamtrate</i> RR: 1,02 [0,07; 15,13] ^d ; p=1,0000 ^e <i>Gesamtrate ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogene Ereignisse</i> RR: 2,04 [0,19; 55,36] ^d ; p=0,6702 ^e	nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	
<i>Gesamtrate</i> n. b.	nicht belegt
Präspezifizierte UE-Konzepte	
AESI jeglichen Schweregrads	
<i>Hypersensitivitätsreaktionen (narrow SMO)</i> RR: 4,08 [0,57; 103,04] ^d ; p=0,2345 ^e	nicht belegt
<i>Pankreatitis (narrow SMO, PT)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<i>Leberschaden (narrow Sub SMO)</i> RR: 2,04 [0,19; 55,36] ^d ; p=0,6702 ^e	nicht belegt
<i>Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMO)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<i>Diabetische Ketoazidose (narrow BICMO)</i> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere AESI	
<u>Pankreatitis (narrow SMO, PT)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Abnehmende Nierenfunktion (narrow SMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Diabetische Ketoazidose (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
Schwerwiegende AESI	
<u>Pankreatitis (SUE) (narrow SMO, PT)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Abnehmende Nierenfunktion (SUE) (narrow Sub SMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Diabetische Ketoazidose (SUE) (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
Spezifische UE jeglichen Schweregrads	
<u>Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <54 mg/dl)</u> RR: 3,06 [0,68; 33,98] ^d ; p=0,1532 ^e	nicht belegt
<u>Hypoglykämien (mit spezifischen Symptomen und bestätigten Plasmaglukosewert von <70 mg/dl)</u> RR: 4,08 [1,00; 33,98] ^d ; p=0,0507 ^e	nicht belegt
<u>Harnwegsinfektionen (narrow Sub BICMO)</u> RR: 3,06 [0,32; 78,52] ^d ; p=0,3583 ^e	nicht belegt
<u>Genitalinfektionen (narrow Sub SMO)</u> RR: 1,02 [0,03; 33,97] ^d ; p=1,0000 ^e	nicht belegt
<u>Athralgie (HLGT-primärer Pfad)</u> RR: 1,02 [0,03; 33,97] ^d ; p=1,0000 ^e	nicht belegt
<u>Volumenmangel (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
<u>Ketonmessung, berichtet als UE (narrow BICMO)</u> RR: 1,02 [0,07; 15,13] ^d ; p=1,0000 ^e	nicht belegt
Schwere spezifische UE	
<u>Volumenmangel (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt
Schwerwiegende spezifische UE	
<u>Volumenmangel (SUE) (narrow BICMO)</u> RR: 0,00 [0,00; 14,86] ^d ; p=0,5361 ^e	nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE nach SOC und PT^a	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) <u>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)</u> RR: 1,41 [0,77; 2,81] ^d ; p=0,2871 ^e	nicht belegt
SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE) <u>SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE)</u> RR: 1,36 [0,70; 2,84] ^d ; p=0,5361 ^e <u>PT Hypoglykämien (UE)</u> RR: 2,24 [0,85; 9,54] ^d ; p=0,1152 ^e	nicht belegt
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) <u>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE)</u> RR: 1,22 [0,57; 2,85] ^d ; p=0,6927 ^e	nicht belegt
SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE) <u>SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE)</u> RR: 1,02 [0,46; 2,24] ^d ; p=1,0000 ^e <u>PT Kopfschmerz (UE)</u> RR: 1,16 [0,42; 3,29] ^d ; p=0,8366 ^e	nicht belegt
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE) <u>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE)</u> RR: 0,25 [0,03; 1,04] ^d ; p=0,0583 ^e	nicht belegt
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE) <u>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (UE)</u> RR: 0,44 [0,07; 1,57] ^d ; p=0,2490 ^e	nicht belegt
SOC Untersuchungen (UE) <u>SOC Untersuchungen (UE)</u> RR: 0,87 [0,29; 2,73] ^d ; p=0,8737 ^e	nicht belegt
Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC und PT-Ebene traten in keinem Behandlungsarm bei mehr als 5% der Patienten auf.	nicht belegt
<p>a: Der Linagliptin-Studienarm wurde im Analysemodell berücksichtigt, wird jedoch in der Tabelle nicht dargestellt, da dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant ist. Dies ermöglichte eine Schätzung der Varianz auf der größtmöglichen Datenbasis der pädiatrischen Studienpopulation analog zum Studienbericht.</p> <p>b: Punktschätzer und 95%-KI geschätzt mit Hilfe einer MMRM-Analyse mit den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt, Behandlung*Zeitpunkt, Alter, Wert zu Studienbeginn und Wert zu Studienbeginn*Zeitpunkt; die mittlere Differenz ergibt sich aus der Differenz der adjustierten Mittelwerte der Endpunkte für Empagliflozin (pooled) versus Placebo; 95%-KI aus dem Modell berechnet; der p-Wert bezieht sich auf den Test auf Unterschied der beiden Behandlungen.</p> <p>c: Hedges'g basiert auf den adjustierten Mittelwerten der Behandlungen und der zugehörigen gepoolten Standardabweichung und wurde nur im Falle eines signifikanten Behandlungseffektes berechnet.</p> <p>d: Exaktes 95%-KI nach Chan und Zhang</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Empagliflozin (pooled) [N=52] vs. Placebo [N=53] Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>e: 2*p-Wert (einseitiger Suissa-Shuster Z-pooled Test)</p> <p>f: Adjustiert aus ANCOVA mit den Einflussgrößen Wert zu Studienbeginn als Kovariate und Behandlung und Alter zu Studienbeginn als kategoriale Faktoren.</p> <p>g: Auswertungen für UE nach SOC und PT werden für alle UE durchgeführt, für die bei mindestens 10% (5%) der Patienten ein (schwerwiegendes) Ereignis in der entsprechenden SOC bzw. für den entsprechenden PT in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ANCOVA: Analysis of Covariance; BlcMQ: BI-customised MedDRA Query; dl: Deziliter; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; HLGT: High Level Group Term; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement); N: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechnet; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query); SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

In der DINAMO-Studie konnte eine adäquate Blutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Empagliflozin erreicht werden: dies zeigte sich durch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) über den gesamten Studienverlauf und eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern glukose zu Woche 26 im Vergleich zu Placebo. Neben der effektiven Blutzuckerkontrolle konnte zudem eine statistisch signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo zu Woche 4 und Woche 12 erreicht werden. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Notfall-Therapie aufgrund einer unzureichenden glykämischen Kontrolle konnte unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Insgesamt traten in der DINAMO-Studie bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads, schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. In den Auswertungen zu präspezifizierten UE-Konzepten zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Empagliflozin und Placebo. In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen im Vergleich zu vorherigen Studien mit Erwachsenen berichtet.

Übertragbarkeit der Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit T2DM

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population mit T2DM übertragen.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Wirkstoffes können gemäß der EU-Kinderarzneimittelverordnung Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Für eine Akzeptanz des Evidenztransfers wird eine Vergleichbarkeit zwischen der erwachsenen und der pädiatrischen Population (vergleichbarer Wirkmechanismus; vergleichbares Krankheitsbild; vergleichbares klinisches Ansprechen auf die Behandlung) vorausgesetzt. Aus bisherigen Verfahren konnten weitere Kriterien für die Anerkennung eines Zusatznutzens auf Basis eines Evidenztransfers abgeleitet werden (identische oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vergleichbare zVT; Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen bzw. Patienten). Die genannten Kriterien sind im vorliegenden Fall erfüllt (Details siehe Abschnitt 4.4.2 von Modul 4). Daher ist die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA im Anwendungsgebiet grundsätzlich möglich.

In der DINAMO-Studie konnte somit gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche analog zu den bereits bei Erwachsenen publizierten Daten von der antidiabetischen Wirkung von Empagliflozin, insbesondere hinsichtlich einer Verbesserung des HbA_{1c}, der Nüchtern glukose und des Gewichts profitieren und Nebenwirkungen auf Placeboniveau auftraten. Ergänzend zu den Ergebnissen der DINAMO-Studie werden für die Ableitung des Zusatznutzens Ergebnisse der erwachsenen Population mit T2DM auf die pädiatrische Population mit T2DM übertragen. Über die antidiabetische Wirkung hinaus, reduzierte Empagliflozin bei Erwachsenen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie zusätzlich zur Standardtherapie das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse; es reduzierte die kardiovaskuläre Mortalität um 38% und das Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie bei Patienten mit T2DM, die eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung hatten, um 39%. Aufgrund des vergleichbaren Wirkmechanismus, Erkrankungsbild und klinischen Ansprechen (bezüglich HbA_{1c}, Nüchternplasmaglukose [FPG] und Gewichtsreduktion) bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen ist davon auszugehen, dass auch die, neben der antidiabetischen Wirkung, bei Erwachsenen belegten positiven kardiovaskulären und renalen Effekte auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Ein früher Einsatz von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen könnte somit dazu beitragen, das Risiko bereits im frühen Erwachsenenalter an mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen zu leiden, zu reduzieren.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

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

Fazit zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der DINAMO-Studie, der Studiengröße und -qualität und der Validität der Endpunkte der DINAMO-Studie besteht eine sehr hohe Aussagekraft der Nachweise (siehe Abschnitt 4.4.1 von Modul 4). Die Nachweise sind dafür geeignet einen **Hinweis für einen Zusatznutzen** von Empagliflozin gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet abzuleiten.

In der DINAMO-Studie konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c} und eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchtern glukose im Vergleich zu Placebo über den gesamten Studienverlauf von 26 Wochen gezeigt werden. Für den Endpunkt „Veränderung des HbA_{1c}“ wie auch für den Endpunkt „Veränderung der Nüchtern glukose“ wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet. Empagliflozin wird des Weiteren den Anforderungen an eine moderne antidiabetische Therapie bei Kindern und Jugendlichen gerecht, bei der nicht alleine die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle anhand einer Verbesserung des HbA_{1c}-Werts bzw. der Nüchtern glukose im Fokus liegt, sondern umfassend auch weitere Therapieziele wie Gewichtszunahme bzw. -stabilität sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen wie Hypoglykämien berücksichtigt werden sollen. So

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

konnte unter Behandlung mit Empagliflozin eine initiale signifikante Reduktion des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo erreicht werden. Damit stellt die Behandlung mit Empagliflozin ein wichtiges Behandlungsinstrument dar, um die Gewichtskontrolle bei pädiatrischen Patienten zu unterstützen. Da die gewichtsreduzierende Wirkung von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen nicht über alle Zeitpunkte hinweg statistisch signifikant war, wird ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht. Weiterhin konnten bei den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, SUE und schwere UE – unabhängig von der Berücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Auch hinsichtlich der präspezifizierten UE-Konzepte wurden keine signifikanten Unterschiede unter Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der Gesamtsicht traten UE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren auf Placeboniveau auf.

Ergänzend zur Zulassungsstudie DINAMO werden für die Ableitung des Zusatznutzens zudem Ergebnisse der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population extrapoliert. Es sind alle Kriterien zur Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche erfüllt, sodass die Anerkennung eines Zusatznutzens durch den G-BA im Anwendungsgebiet grundsätzlich möglich ist. In der DINAMO-Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche analog zu den bereits bei Erwachsenen publizierten Daten von der antidiabetischen Wirkung von Empagliflozin profitieren und eine adäquate Blutzuckerkontrolle sowie eine Gewichtsreduktion bei vergleichbarem Sicherheitsprofil erreicht werden kann. Somit ist anzunehmen, dass die bei Erwachsenen unter Behandlung mit Empagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte auch auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung des frühen Beginns der Diabetes-Erkrankung und der damit verbundenen langen Krankheitsverläufe bei Kindern und Jugendlichen von höchster Bedeutung.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der DINAMO-Studie und ergänzend durch die Ergebnisse des Evidenztransfers und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise sowie der Ergebnissicherheit liegt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem T2DM mit Empagliflozin gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) insgesamt ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT vor.

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

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

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

Die Zielpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst Kinder und Jugendliche 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.

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

Das Hauptziel der Behandlung eines T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist die effektive und langfristige Kontrolle des Blutzuckerspiegels, um diabetesbedingte Folgekomplikationen zu verhindern. Eine möglichst normoglykämienaher Senkung des Blutzuckerspiegels ist insbesondere unter Berücksichtigung des frühen Beginns der Erkrankung sowie der langen Krankheitsverläufe und des dadurch erhöhten Risikos für schwere diabetische mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen von großer Bedeutung. In der Follow-up Phase der TODAY Studie aus den USA, in der 500 Jugendliche beobachtet werden konnten, hatten 60,1% der Patienten mindestens eine Diabetes-bedingte Folgekomplikation bis zum Studienende erfahren, bei 28,4% waren es sogar zwei oder mehr Komplikationen. Insgesamt lag die kumulative Inzidenz einer mikrovaskulären Komplikation bei 50,0% nach neun Jahren und 80,1% nach 15 Jahren. Zu den mikrovaskulären Komplikationen des T2DM gehören typischerweise die diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Makrovaskuläre Komplikationen wie die koronare Herzkrankheit (12,6%), Schlaganfälle (4,3%) oder sogar Tod (11,0%) traten bei den Patienten bereits ab 40 Jahren auf.

Für pädiatrische Patienten stehen im Vergleich zu Erwachsenen weniger Therapieoptionen zur Verfügung und Metformin als Mittel der ersten Wahl sowie Insulin führen häufig nicht zu einer effektiven und langanhaltenden Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Zudem erschwert die mehrmals tägliche Einnahme bzw. die notwendige Applikation über Spritzen vieler derzeit verfügbaren Therapieoptionen die Compliance bei Kindern und Jugendlichen. Die Therapie mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metformin und einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (z. B. Liraglutid) wird in der aktuellen S3-Leitlinie ebenfalls empfohlen, jedoch können auch hier die Gabe als tägliche Injektion und die gerade am Anfang häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen die Compliance bei Kindern und Jugendlichen beeinträchtigen.

Für die vorliegend betrachtete, vulnerable Patientenpopulation steht mit Empagliflozin nun eine Therapieoption zur Verfügung, die den Blutzucker ohne substanzeigenes Hypoglykämierisiko effektiv senken kann. Die einmal tägliche, unkomplizierte orale Einnahme verbessert die Compliance und kann den Beginn einer herausfordernden Insulintherapie hinauszögern oder vermeiden. Empagliflozin wirkt zudem gewichtsneutral bzw. -reduzierend. In der Gesamtsicht ist davon auszugehen, dass durch eine effektive und sichere Therapie mit Empagliflozin das Risiko für das Auftreten von diabetischen Folgekomplikationen im Erwachsenenalter reduziert werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	304-385
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Kinder und Jugendliche 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	gering	304-385
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus				

Es ergeben sich insgesamt 304-385 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Im Vergleich dazu wurde vom G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren mit identischem Anwendungsgebiet eine Patientenzahl in Höhe von ca. 640-710 Patienten festgelegt. Diese Werte wurden allerdings als überschätzt bewertet, da die diesbezügliche Berechnung nicht gemäß der Zulassung auf Kinder mit einem unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes mellitus eingeschränkt war. Vor diesem Hintergrund erscheint die vorliegend ermittelte Patientenzahl plausibel.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Empagliflozin: 633,02 €-803,84 € + Metformin: 17,35 €-69,39 € = 650,37 €-873,23 €
		Empagliflozin: 633,02 €-803,84 € + Humaninsulin: 281,74 €-1.434,37 € + Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen 329,84 €-873,69 € = 1.244,60 €-3.111,90 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<i>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</i>	Kinder und Jugendliche 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	
		Liraglutid + Metformin		Liraglutid: 1.453,11 €-2.179,67 € + Metformin: 17,35 €-69,39 € + Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 76,65 € = 1.547,11 €-2.325,71 €
		Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin		Humaninsulin: 281,74 €-1.434,37 € + Metformin: 17,35 €-69,39 € + Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 329,84 €-873,69 € = 628,93 €-2.377,45 €
		Eskalation der Humaninsulintherapie: a) Eskalation der Insulintherapie (CT)		Humaninsulin: 281,74 €-1.434,37 € <i>Im Falle einer Dosis- eskalation ggü. der CT: Kostensteigerung der Untergrenze um bis zu 932,34 €^b</i> + Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 329,84 €-873,69 € = 611,58 €-2.308,06 € <i>Im Falle einer Dosis- eskalation ggü. der CT: Kostensteigerung der</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
				<i>Untergrenze um bis zu 932,34 €^b</i>
		b) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basalinsulin) 		Basalinsulin/ Bolusinsulin 281,74 €-1.434,37 € + Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 1.282,49 €-1.826,34 € = 1.564,23 €-3.260,71 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Unter „Eskalation der Insulintherapie“ wird eine Veränderung der bisherigen konventionellen Insulintherapie verstanden. Diese Veränderung kann ein verändertes Regime bei gleicher Insulinmenge bedeuten (z. B. Nutzung von Mischinsulin anderer Zusammensetzung) oder es kann eine Steigerung der Dosis auf bis zu maximal 2 IE/kg KG angewandt werden; die Optionen sind kombinierbar. Eine Dosissteigerung in der Eskalation der Insulintherapie führt zu einem erhöhten Insulinverbrauch gegenüber der vorherigen CT und somit zu höheren Kosten.</p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); IE: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Jardiance[®] entnommen.

Anwendungsgebiet

Typ-2-Diabetes mellitus

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

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

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

Anforderungen an die Diagnostik

Jardiance weist keine besonderen Anforderungen, die über die Fachinformation hinausgehen, auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personal

Für eine Anwendung von Empagliflozin sind keine spezifischen Qualifikationen erforderlich.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Empagliflozin erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen. Die Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung***Typ-2-Diabetes mellitus***

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstosis beträgt 25 mg (siehe unten und Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Anwendung von Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation).

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt; jedoch sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

Art der Anwendung

Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt.

Gegenanzeigen

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

Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.