

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance®)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Behandlung von nicht ausreichend behandeltem
Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und
Bewegung bei Kindern ab 10 Jahren*

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

Stand: 19.12.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 26 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 30 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 37 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 39 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 39 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 40 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 49 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 49 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 54 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 56 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 60 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 66 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 68 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 69 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 70 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 72 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 72 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 81 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 81 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 82 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 84 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 85 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 85 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 86 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 87 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien eines Diabetes mellitus | 17 |
| Tabelle 3-2: Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen | 31 |
| Tabelle 3-3: Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen | 33 |
| Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz..... | 36 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 37 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 39 |
| Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 50 |
| Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 52 |
| Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 54 |
| Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 57 |
| Tabelle 3-11: Beispielrechnung für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin sowie den Kombinationspartner Metformin..... | 59 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 60 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 63 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 64 |
| Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 66 |
| Tabelle 3-16: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan) | 82 |
| Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 86 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Pathophysiologie des T2DM | 15 |
| Abbildung 3-2: Behandlungsschema für Kinder und Jugendliche mit T2DM | 22 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------|---|
| AG | Anhydroglucitol |
| AGA | Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter |
| AUC | Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve) |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BMI | Body-Mass-Index |
| C _{max} | Maximale Plasmakonzentration |
| CT | Konventionelle Insulintherapie (Conventional Insulin Therapy) |
| DAG | Deutsche Adipositas-Gesellschaft |
| DGKJ | Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin |
| dl | Deziliter |
| DPV | Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESPED | Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen |
| EU | Europäische Union |
| FB | Festbetrag |
| FTA | Filmtablette |
| g | Gramm |
| GAD | Glutamat-Decarboxylase |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GLP-1 | Glucagon-like Peptide-1 |
| h | Stunde |
| HbA _{1c} | Glykiertes Hämoglobin |
| IA2 | Thyrosinphosphatase IA2 Antikörper |
| IAA | Insulinautoantikörper |
| ICA | Inselzellantikörper |
| ICT | Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy) |
| IE | Internationale Einheit |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| IL-6 | Interleukin-6 |
| ILO | Injektionslösung |
| ISPAD | International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes |
| IU | International Unit |
| KG | Körpergewicht |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| l | Liter |
| MDI | Multiple Dose Injection |
| mg | Milligramm |
| min | Minuten |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmol | Millimol |
| NPH | Neutrales Protamin Hagedorn |
| NRW | Nordrhein-Westfalen |
| p. o. | Per os |
| PCOS | Polyzystisches Ovarsyndrom |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risk-Management-Plan |
| s. c. | Subcutan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGLT-2 | Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2 (Sodium-glucose co-transporter 2) |
| St. | Stück |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| T1DM | Typ-1-Diabetes mellitus |
| T2DM | Typ-2-Diabetes mellitus |
| tgl. | Täglich |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------|
| TK | Techniker Krankenkasse |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor-alpha |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung vom 07.12.2023 hinsichtlich pädiatrischer Patienten¹ umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) 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 [1].

Entsprechend der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für ein blutzuckersenkendes Arzneimittel mit identischem Anwendungsgebiet [2, 3] ergibt sich vorliegend folgende zVT:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Wertes für glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}), der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid
- einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierter Insulintherapie [ICT])

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

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

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

Die im Abschnitt 3.1.1 benannte zVT entspricht derjenigen, die der G-BA in einem vergangenen Verfahren mit identischem Anwendungsgebiet bestimmt hat [2, 3].

Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG folgt der im Abschnitt 3.1.1 benannten 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 T2DM, ähnlich der Therapie mit Insulin bei erwachsenen Patienten, von Ärzten kritisch gesehen [4]. Zum einen kann es durch die Insulintherapie zu einer weiteren Gewichtszunahme kommen, zum anderen ist die Compliance gerade bei Kindern und Jugendlichen häufig sehr schlecht, da regelmäßige Injektionen mit Insulin in Verbindung mit der diesbezüglichen Überwachung der Insulintherapie gerade in der Pubertät als einschränkend empfunden werden können und damit eine Belastung darstellen. Die genannten Faktoren resultieren in einer negativen Therapieadhärenz und führen letztlich zu einer inadäquaten Kontrolle des Blutzuckers. Letzteres erhöht wiederum das Risiko für akute Hyperglykämien und diabetesassoziierte mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen. Im Gegensatz zu Kindern und Jugendlichen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) liegen bei juvenilen Patienten mit T2DM zudem unterschiedliche Grade einer Insulinresistenz vor u. a. aufgrund einer physiologischen pubertären Insulinresistenz und komplexer Wechselwirkungen zwischen Genen und Umweltfaktoren, wie z. B. Adipositas. 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 [5] und somit die Behandlungszeit mit Insulin möglichst kurz gehalten werden [3]. 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 [5], 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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6172/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9781/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
4. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Forschergruppe Diabetes e.V. München. Gemeinsame Stellungnahme zur

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dapagliflozin. (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen). Projektnummer IQWiG A21-167. IQWiG Bericht Nr. 1313 vom 10.03.2022; 2022. Verfügbar unter:

https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20220313Gemeinsame_Stellungnahme_dapagliflozin_Kinder.pdf, aufgerufen am 19.10.2023.

5. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4; 2023. Verfügbar unter:
https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf, aufgerufen am 05.12.2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Während Schätzungen für das Jahr 2020 zur Prävalenz des pädiatrischen T1DM in Deutschland im Bereich von 32.230 Fällen liegen, wird die Häufigkeit des pädiatrischen T2DM im Bereich von 819 Fällen angegeben [1]. Auch wenn Kinder im Vergleich zum T1DM seltener von T2DM betroffen sind, ist dennoch die Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2011 und 2019 gestiegen [1].

Im Gegensatz zum T1DM, bei dem körpereigene Antikörper die Insulin-produzierenden Betazellen des Pankreas zerstören, was wiederum zu einem Mangel an Insulin führt, ist der T2DM zunächst durch eine Insulinresistenz gekennzeichnet. Die körpereigene Insulinsekretion genügt nicht mehr, um den erhöhten Bedarf an Insulin auszugleichen. Es liegt ein relativer Insulinmangel vor, der zu chronischen Hyperglykämien führt. Im Verlauf kann es jedoch zum Funktionsverlust von Betazellen des Pankreas kommen.

Ätiologie des pädiatrischen Typ-2-Diabetes mellitus

Soweit bisher bekannt, ist die Entstehung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ein multifaktorielles Geschehen. Ähnlich wie bei den üblicherweise älteren Patienten mit T2DM spielt Bewegungsmangel und eine übermäßige Kalorienzufuhr, die sich mit der Entwicklung von Übergewicht bis Adipositas äußert, die größte Rolle [2]. Ergebnisse einer Querschnittsanalyse der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) zeigen, dass die Prävalenz für Übergewicht bzw. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren bei 15,4% bzw. 5,9% liegt. Kinder und Jugendliche mit niedrigem sozioökonomischem Status sind dabei deutlich häufiger von Übergewicht und Adipositas betroffen und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter weiter an [3]. Typischerweise tritt T2DM während der Pubertät auf und wird meist jenseits des zehnten Lebensjahres bzw. in der späten Pubertät festgestellt. Die Annahme, dass ein T2DM immer erst mit der Pubertät auftritt, wurde jedoch mittlerweile durch neue Ergebnisse widerlegt [4]. Bis 2019 wurden T2DM häufiger bei Mädchen diagnostiziert als bei Jungen. Im Jahr 2021 kam es jedoch zu einem unerwarteten Anstieg von Diagnosen bei Jungen, was zu einer Umkehrung des Geschlechterverhältnisses führte [1]. Neben einer positiven Familienanamnese (60-90% der Patienten haben einen Verwandten ersten oder zweiten Grades mit T2DM) spielt

auch die Ethnizität bzw. genetische Prädisposition eine Rolle als Risikofaktor für T2DM bei Kindern und Jugendlichen. So hat man festgestellt, dass pädiatrischer T2DM beispielsweise bei Menschen kaukasischer Abstammung seltener vorkommt als bei Menschen anderer Abstammung. Zudem gibt es Belege, dass eine mütterliche Glukosestoffwechselstörung während der Schwangerschaft einen Risikofaktor für die Entwicklung des T2DM darstellt [5].

Pathophysiologie

Die Glukosekonzentration im Blut wird durch einen Regelkreis aus Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas und der Insulinsensitivität des Gewebes in Skelettmuskeln, Fettgewebe und Lebergewebe im Gleichgewicht gehalten. Ähnlich wie beim T2DM des Erwachsenenalters ist beim pädiatrischen T2DM dieser Regelkreis gestört.

Beim sich entwickelndem T2DM sinkt die Insulinsensitivität des Gewebes. Wie in Abbildung 3-1 dargestellt, sind die Ursachen dafür multifaktoriell, jedoch spielen Übergewicht oder Adipositas die größte Rolle in diesem Geschehen. Zunächst können die Betazellen des Pankreas die erniedrigte Insulinsensitivität durch eine gesteigerte Produktion von Insulin ausgleichen und die Glukosekonzentration im Blut im Normalbereich halten. Die erhöhte Produktion genügt aber bei zunehmendem Verlust der Insulinsensitivität im Gewebe nicht mehr und es kommt zu einer gestörten Glukosetoleranz mit einer Betazell-Dysfunktion die unbehandelt in einem manifesten T2DM münden kann [6]. Neben Insulin spielen auch andere Hormone in diesem empfindlichen Regelkreis eine Rolle. So kommt es zu einem Überschuss an Glukagon im Blutkreislauf, was wiederum die hepatische Glukoseproduktion anregt [7]. Ein verminderter Inkretineffekt trägt ebenfalls dazu bei, dass die Glukosekonzentration im Blut steigt. Das Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), als eines der wichtigsten Inkretine, verantwortlich für die Betazell-Proliferation, unterdrückt die Glukagonproduktion und beeinflusst die Magenentleerung [7, 8].

So wie auf der einen Seite des Regelkreises die Insulinempfindlichkeit erniedrigt ist, kommt es auf der anderen Seite mit der Zeit zu einer Betazell-Dysfunktion. Die kompensatorische Überproduktion von Insulin führt zu oxidativem Stress in den Betazellen, der in ihrer Zerstörung mündet. Auch die persistierende Hyperglykämie wirkt toxisch auf die Betazellen. Bei einer diagnostizierten verminderten Glukosetoleranz haben bereits ca. 80% der Betazellen ihre Funktion verloren [8–10]. Die verminderte Insulinsensitivität des Gewebes ist dabei maßgeblich auf den erhöhten Fettgehalt in Leber, Muskel und auch Betazellen bei adipösen Personen zurückzuführen [8]. Die erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren inhibiert den Insulinsignalweg und führt zu Störungen des Glukosetransports in die Zellen [8]. Zu viel oder auch zu wenig sezernierte Adipozytokine wie z. B. Leptin und Adiponektin beeinflussen die Insulinsensitivität zusätzlich [11, 12]. Übergewicht führt zu chronischen niedriggradigen Entzündungen, so dass proinflammatorische Zytokine wie z. B. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6) zusätzlich die Insulinresistenz verstärken [13–16].

Die folgende Übersichtsgrafik fasst die wichtigsten Punkte der Pathophysiologie des T2DM im Kindes- und Jugendalter schematisch zusammen.

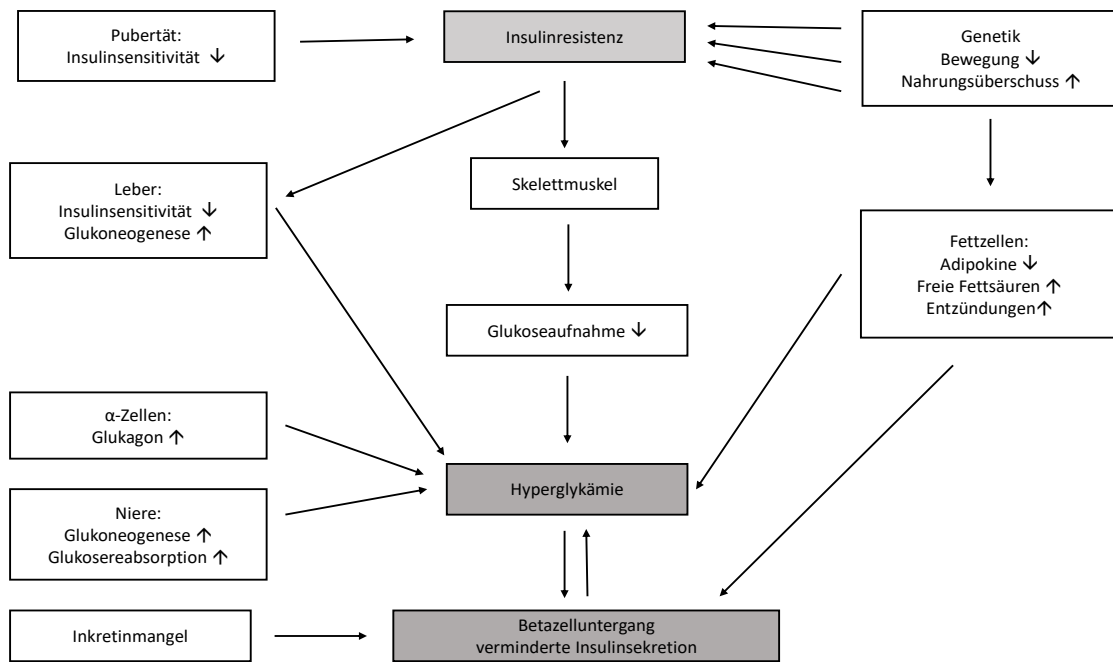


Abbildung 3-1: Pathophysiologie des T2DM

Quelle: adaptiert nach [9]

Diagnostik des pädiatrischen Typ-2-Diabetes mellitus

Zur Diagnosestellung des T2DM werden neben der klinischen Symptomatik verschiedene Tests durchgeführt. Zum einen kann man die Glukosestoffwechsellage an der Nüchternplasmaglukose festmachen. Zum zweiten kann der Blutzucker zwei Stunden nach Trinken einer zuckerhaltigen Lösung im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests gemessen werden und zum dritten steht als Langzeitparameter die Messung des HbA_{1c} zur Verfügung [1] (zur Bedeutung des HbA_{1c}-Werts als relevantes Surrogat für Folgekomplikationen siehe weiter unten).

Bei der Nüchternplasmaglukose handelt es sich um eine singuläre Blutzuckermessung. Als Probenmaterialien werden kapilläres Vollblut, venöses Vollblut und venöses Plasma eingesetzt. Der Test wird am Morgen durchgeführt, wenn der Patient einen leeren Magen hat, d. h. mindestens acht Stunden nichts gegessen und außer Wasser nichts getrunken hat [17].

Der orale Glukosetoleranztest ist ein standardisiertes Verfahren, bei dem die Glukoseverwertung im Körper geprüft wird. Der Patient bekommt eine definierte Menge Glukose (1,75 mg/kg Körpergewicht, max. 75 g) als Trinklösung. Die Glukose aus dem venösen Plasma wird zu den Zeitpunkten 0 und 120 min bestimmt. Der Test wird auf nüchternem Magen (mindestens acht Stunden nichts gegessen, nachdem zuvor mindestens drei Tage kohlenhydratreich gegessen wurde) durchgeführt [17].

Das HbA_{1c} ist sowohl Teil der diagnostischen Kriterien für den Diabetes mellitus als auch Verlaufparameter in der Therapie. Der HbA_{1c}-Wert bildet dabei im Gegensatz zu den anderen Diagnoseparametern einen deutlich längeren Zeitraum von acht bis zwölf Wochen (Lebensdauer der Erythrozyten) ab [18]. Weiterhin stellt der HbA_{1c}-Wert einen zentralen therapieleitenden Parameter dar (siehe weiter unten zur Therapie) und gibt Auskunft darüber, inwieweit der Diabetes mellitus unter der aktuellen Therapie kontrolliert werden kann. Zudem ist ein erhöhter HbA_{1c}-Wert mit der Entstehung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen assoziiert (siehe weiter unten), weshalb eine Reduktion des HbA_{1c}-Wert im Fokus der Behandlung des T2DM steht [1].

Für die oben genannten Möglichkeiten der Blutglukosemessung existieren Grenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus, die in der nachfolgenden Tabelle dargestellt sind:

Tabelle 3-1: Diagnostische Kriterien eines Diabetes mellitus

| Kriterium | Diabetes mellitus |
|--|-------------------|
| Nüchternplasmaglukose (mg/dl [mmol/l]) | ≥126 (≥7,0) |
| Oraler Glukose-Toleranz-Test (mg/dl [mmol/l]), 2-h Glukosespiegel | ≥200 (≥11,1) |
| HbA _{1c} (%) | ≥6,5 |
| Quelle: Adaptiert aus [1] Zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus muss mindestens ein Kriterium erfüllt sein. dl: Deziliter; h: Stunde; HbA _{1c} : Glykiertes Hämoglobin; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol | |

Da die Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM für die Behandlung bedeutend ist, werden weitere Tests für die Diagnose empfohlen. Hinweisend auf einen T2DM sind z. B. das Fehlen von diabetesspezifischen Autoantikörpern wie ICA, GAD, IA2, IAA, eine fehlende oder nur geringe Ketose-Neigung sowie ein erhöhter C-Peptidspiegel [1].

Bereits bei der Manifestation der Erkrankung sollten folgende Untersuchungen auf Komorbiditäten bzw. weitere Folge- und Begleiterkrankungen durchgeführt werden [1]:

- Blutdruckmessung
- Untersuchung der Nüchtern-Lipide
- Untersuchung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin
- Untersuchung des Augenhintergrunds
- Screening bezüglich weiterer Erkrankungen, die bei Adipositas gehäuft auftreten (z. B. Polyzystisches Ovarsyndrom [PCOS], Fettlebererkrankung, Schlafapnoesyndrom, orthopädische Komplikationen, psychosoziale und psychiatrische Störungen)

Wie auch beim erwachsenen T2DM verläuft der Beginn der Erkrankung häufig asymptomatisch. Selbst beim manifesten T2DM weisen etwa ein Drittel der jungen Patienten keine klassischen Krankheitszeichen wie Polyurie, Polydipsie, Nykturie oder Müdigkeit auf. Im Unterschied zu Erwachsenen zeigen Kinder und Jugendliche eine schnelle Abnahme der Betazellfunktion und eine frühe Entwicklung von Diabeteskomplikationen [1].

Ein oraler Glukosetoleranztest zur Früherkennung des T2DM ab dem zehnten Lebensjahr bei Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI] >90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren (T2DM bei Verwandten ersten und zweiten Grades, Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko [z. B. Menschen mit lateinamerikanischer, afrikanischer oder asiatischer Abstammung], extreme Adipositas [BMI >99,5. Perzentile], Zeichen einer Insulinresistenz oder mit ihr assoziierter Veränderungen [arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, PCOS, Acanthosis nigricans]) empfohlen [1].

Symptomatik, Komplikationen und Langzeitverlauf

Der T2DM im Kindes- und Jugendalter entwickelt sich, wie auch der adulte T2DM schleichend. Durch die zunehmende Entwicklung der Insulinresistenz auf der einen und der abnehmenden Funktion der pankreatischen Betazellen auf der anderen Seite, kommt es von einer ausgeglichenen Stoffwechselsituation zu einer prädiabetischen Stoffwechsellaage. Diese kann sich dann unbehandelt zum manifesten T2DM verschlechtern.

Der Prädiabetes ist eine Beeinträchtigung der Glukoseregulierung, die zu hohen Blutglukosespiegeln führt, die jedoch noch nicht die Kriterien für Diabetes erfüllt. Bei übergewichtigen Jugendlichen kann der Prädiabetes vorübergehend sein (mit einer Rückkehr zum Normalzustand innerhalb von zwei Jahren bei 60% der Jugendlichen). Prädiabetes ist häufig mit dem metabolischen Syndrom (Störungen der Blutglukoseregulation, Dyslipidämie, Hypertonie und Adipositas) assoziiert [19]. Eine frühzeitige Diagnose bereits in der prädiabetischen Stoffwechsellaage ist entscheidend, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und einen irreversiblen Schaden an der insulinbereitstellenden Kapazität der Betazellen zu vermeiden.

Akutkomplikationen

Zu den akuten Stoffwechselentgleisungen des Diabetes mellitus zählen die diabetische Ketoazidose, die Hypoglykämie sowie das hyperosmolare hyperglykämische Syndrom, welches in seltenen Fällen auftreten kann. Es handelt sich um schwere Akutkomplikationen, die, sollten sie nicht rechtzeitig erkannt und therapiert werden, mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert sind [1, 20].

Die häufigste Akutkomplikation (trotz niedrigem Risiko bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM) stellen Hypoglykämien (Unterzuckerungen) dar [1]. Ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien besteht u. a. bei Abweichungen vom alltäglichen Therapieregime (z. B. außergewöhnlicher sportlicher Aktivität), bei schweren Unterzuckerungen in den vorausgegangenen vier Jahren, bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung, bei längerer Diabetesdauer, nach Alkoholkonsum sowie bei assoziierten Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison [1]. Hinsichtlich der im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbaren Therapieoptionen besteht das höchste Hypoglykämierisiko bei einer Therapie mit Insulin, insbesondere bei Beginn der Insulinbehandlung [21]. Folgende Schweregrade werden bei Hypoglykämien unterschieden [1]:

- Gefahr der Hypoglykämie (Gegenmaßnahme erforderlich): Glukose <70 mg/dl (<3,9 mmol/l)
- Klinisch relevante Hypoglykämie (Sofortige Reaktion erforderlich): Glukose <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)
- Schwere Hypoglykämien (nur durch Fremdhilfe zu beheben): Koma, Krämpfe, schwere kognitive Dysfunktion (keine spezifische Glukoseschwelle)

Die Angst vor einer Hypoglykämie kann dazu führen, dass zu wenig Insulin verabreicht oder vermehrt Nahrung aufgenommen wird, um eine Hypoglykämie zu vermeiden [22, 23].

Langzeitverlauf

Bereits zu Beginn oder nach kurzer Erkrankungsdauer können Begleiterkrankungen (z. B. Dyslipidämie, Hypertonus) auftreten und die frühe Manifestation des T2DM bei Kindern und Jugendlichen ist mit einem erhöhten Risiko für mikrovaskuläre- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu einer späteren Manifestation assoziiert [1]. Die Follow-up Phase der TODAY-Studie aus den USA, bei der 500 Jugendliche mit einem durchschnittlichen Beginn des T2DM im Alter von 13,3 Jahren bis zu einem mittleren Alter von 26,4 Jahren beobachtet werden konnten, gibt einen guten Überblick über die Langzeitkomplikationen bereits im jungen Erwachsenenalter. 60,1% der Patienten hatten mindestens eine Komplikation bis zum Studienende erfahren, bei 28,4% waren es sogar zwei oder mehr Komplikationen [24]. Der Anteil an Patienten mit Hypertonie stieg von 19,2% bei Studienbeginn auf 67,5%, der von Patienten mit Dyslipidämie von 20,8% auf 51,6%. Dieser rasante Anstieg an Komorbiditäten begünstigt die Entwicklung von Gefäßkomplikationen. Zu den mikrovaskulären Komplikationen des T2DM gehören typischerweise die diabetische Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Die kumulierte Inzidenz nach 15 Jahren Studiendauer wurde in der TODAY-Studie für Nierenerkrankungen mit 54,8% berechnet, für eine Neuropathie mit 32,4%. Bei Studienbeginn hatten bereits 13,7% der Patienten eine milde diabetische nichtproliferative Retinopathie, nach sieben Jahren lag der Anteil an Augenerkrankungen bei 51,0%, wobei 8,8% der jungen Patienten moderate bis schwere retinale Veränderungen aufwiesen und 3,5% ein Makulaödem hatten. Insgesamt lag die kumulative Inzidenz einer mikrovaskulären Komplikation bei 50,0% nach neun Jahren und 80,1% nach 15 Jahren [24].

Diese Studiendaten zeigen, dass die diabetesbedingten Komplikationen aufgrund des frühen Erkrankungsbeginns und der damit einhergehenden langen Krankheitsdauer schon sehr früh auftreten und rasch akkumulieren. Auch frühere Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass die Progression der Erkrankung bei einem Krankheitsbeginn im jugendlichen Alter deutlich rascher fortschreitet als bei Erwachsenen [25]. Eine Vermutung für diese Ursache ist die extreme Stoffwechsellage und der rasche Rückgang der insulinproduzierenden Kapazität der Betazellen im Vergleich zum erwachsenen T2DM [24, 26].

Makrovaskuläre Komplikationen treten bei Patienten mit pädiatrischem T2DM häufiger auf als bei Patienten mit T1DM, obwohl diese eine ähnliche glykämische Kontrolle aufweisen und teilweise einen früheren Krankheitsbeginn hatten [27]. So traten bereits im Alter zwischen 40 und 49 Jahren Ereignisse wie die koronare Herzkrankheit (12,6%), Schlaganfälle (4,3%) oder sogar Tod (11,0%) mit einer hohen Prävalenz auf [28]. Es wird geschätzt, dass junge Menschen mit T2DM etwa 15 Jahre ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung verlieren könnten und schon in ihren 40er Jahren mit schweren, chronischen Komplikationen leben müssen [29].

Psychiatrische Erkrankungen können ebenfalls mit T2DM assoziiert sein. So wurden in einer retrospektiven Studie bei 19% der Kinder und Jugendlichen bei der Diagnose des T2DM auch

neuropsychiatrische Erkrankungen festgestellt [30]. In der TODAY-Studie wurden 30% der pädiatrischen Patienten positiv auf Binge-Eating und fast 15% positiv auf Depressionen gescreent [31].

Eine Untersuchung im Rahmen der SEARCH-Studie zur Lebensqualität zeigte eine signifikant niedrigere Lebensqualität der jungen T2DM Patienten im Vergleich zu Jugendlichen mit T1DM [32]. T2DM kann insgesamt eine erhebliche psychische Belastung für Kinder und Jugendliche darstellen. Auch die Eltern und Geschwister der betroffenen Patienten sind durch die Erkrankung und die damit verbundenen Beeinträchtigungen, Lebensumstellungen und Sorgen in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

Pädiatrische Patienten mit T2DM weisen häufig eine Adipositas auf, die sowohl mit dem T2DM an sich als auch mit der Insulintherapie assoziiert sein kann. Regelmäßige Injektionen mit Insulin in Verbindung mit der diesbezüglichen Überwachung der Insulintherapie können gerade für Kinder und Jugendliche in der Pubertät als einschränkend empfunden werden und damit eine Belastung darstellen. Dies wiederum kann sich negativ auf die Therapieadhärenz und das Erreichen der Therapieziele auswirken.

Therapie

Das wichtigste Therapieziel der Behandlung des T2DM ist laut S3-Leitlinie eine Nüchternplasmaglukose von <126 mg/dl und ein HbA_{1c}-Wert $<7\%$. Zudem sollte bereits zu Beginn der Behandlung auch eine Therapie der Begleiterkrankungen wie Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und ggf. vorhandener mikrovaskulärer Komplikationen erfolgen. Laut der Leitlinie kann ein niedrigerer Zielwert von $<6,5\%$ für einige Kinder und Jugendliche sinnvoll sein, sofern die Therapie ohne wesentliche Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Dies betrifft beispielsweise Patienten mit kurzer Diabetesdauer, geringer Betazell-Dysfunktion und Patienten, die dieses nur durch eine Lebensstilintervention, Metformin, oder eine relative Gewichtsreduktion erreicht haben [1].

Der HbA_{1c}-Wert ist somit eine der zentralen Größen, an denen der Erfolg einer Diabetesbehandlung über einen längeren Zeitraum gemessen werden kann. Dabei kann bereits eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 1% das Auftreten von diabetesassoziierten Folgekomplikationen signifikant reduzieren [33]. Eine Vielzahl weiterer Studien und Meta-Analysen hat den Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Werten und der Sterblichkeit sowie dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikation des Diabetes mellitus gezeigt [34–40]. Laut G-BA stellt bei Patienten mit T1DM der HbA_{1c}-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar, weshalb der Endpunkt HbA_{1c}-Wert als patientenrelevant akzeptiert wird [41]. Vor dem Hintergrund der vorliegend betrachteten vulnerablen Patientenpopulation und dem auch beim T2DM bestehenden Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Wert und Folgekomplikationen (siehe oben), ist die Kontrolle bzw. Reduktion des Blutzuckers gemessen mittels des HbA_{1c}-Werts auch im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet des pädiatrischen T2DM als relevanter Surrogatendpunkt anzusehen.

Die initial wichtigste Säule, um die oben genannten Therapieziele zu erreichen, ist eine Lebensstilmodifikation. Diese beinhaltet eine Ernährungsberatung sowie die Anleitung zu mehr Bewegung im Rahmen eines strukturierten Adipositasprogramms gemäß der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)/Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG)/Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Der Entwicklungsstand der Kinder und Jugendlichen sollte berücksichtigt werden und möglichst eine Gewichtsreduktion von mindestens 7-10% erreicht werden. Ein evaluiertes deutschsprachiges Schulungsprogramm für junge Menschen mit T2DM liegt derzeit nicht vor, es sollten jedoch relevante Inhalte aus den Schulungen zu T1DM übernommen werden [1].

Zusätzlich zu den Lebensstilinterventionen sollte bei Diagnosestellung eines T2DM eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Dabei stehen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen weniger medikamentöse Therapien zur Verfügung. Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ empfiehlt bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert <8,5% als medikamentöse Behandlung die Gabe von Metformin als Mittel der ersten Wahl. Liegt ein HbA_{1c}-Wert ≥8,5% (keine Azidose) sowie Symptome wie Polyurie, Polydipsie und/oder Gewichtsverlust vor, sollte eine Therapie mit Metformin und Basalinsulin erfolgen. Eine initiale Insulintherapie ist auch dann indiziert, wenn eine Azidose und/oder eine Ketoazidose und/oder ein hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand vorliegt. Nach Normalisierung der Azidose sollte unter Beibehaltung der Basalinsulintherapie mit einer Metformintherapie begonnen werden [1].

Werden die Behandlungsziele unter einer Metformintherapie nicht erreicht, sollte eine Therapie mit einem für Kinder und Jugendliche zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder einem natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitor erfolgen. Bei Patienten, die bereits eine Therapie mit Basalinsulin erhalten, kann ergänzend oder als Ersatz für Insulin ebenfalls eine Therapie mit einem zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonist oder SGLT-2-Inhibitor erfolgen. Zudem kann je nach Blutzuckerwerten eine Anpassung der Insulintherapie erfolgen [1]. Abweichend zur Festlegung der zVT in einem vergangenen Verfahren mit identischem Anwendungsgebiet [42] liegt mit der aktuellen S3-Leitlinie nun eine Empfehlung für den Einsatz eines SGLT-2-Inhibitoren in Kombination mit Metformin bei Kindern und Jugendlichen vor [1].

Sollte auch mit diesen Behandlungsoptionen das HbA_{1c}-Ziel nicht erreicht werden, kann bei Patienten ohne vorherige Insulintherapie mit einer Behandlung mit Basalinsulin begonnen werden. Patienten, die unter Therapie mit Metformin, GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitor und/oder Basalinsulin die metabolischen Ziele nicht erreichen, sollten zusätzlich kurzwirksames Insulin zu den Mahlzeiten erhalten oder auf eine Pumpentherapie umgestellt werden [1].

Der Zeitraum der Insulinbehandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen möglichst kurzgehalten werden und in der Regel keine Dauertherapie darstellen [43]. Deshalb sollte bei Patienten, die initial mit Insulin und Metformin therapiert wurden und bei denen die Zielwerte erreicht werden, eine schrittweise Reduktion der Insulindosis über zwei bis sechs Wochen erfolgen [1]. Sollten die Therapieziele aufgrund einer begleitenden oder ursächlichen

Adipositas nicht erreicht werden, kann eine Therapie mit einem für die Adipositastherapie zugelassenen Medikament erwogen werden [1].

Folgendes Schema zeigt die möglichen Eskalationsstufen, sollte die angewandte Therapie nicht genügen, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abbildung 3-2):

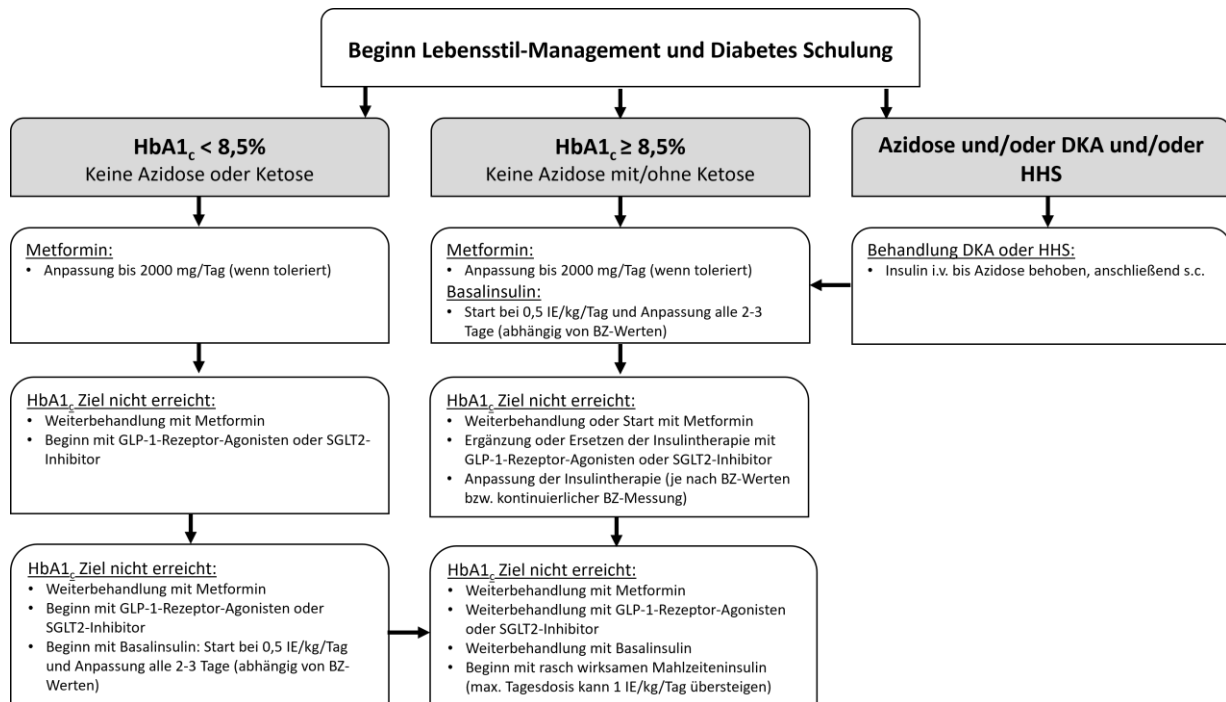


Abbildung 3-2: Behandlungsschema für Kinder und Jugendliche mit T2DM

Quelle: nach [1]

Die für den pädiatrischen T2DM zugelassenen Arzneimittel werden im Folgenden kurz mit ihren Vor- und Nachteilen vorgestellt:

Biguanide

Metformin ist, als Monotherapie, gemäß der aktuellen nationalen S3-Leitlinie zur Therapie des pädiatrischen T2DM das Arzneimittel der ersten Wahl. Bei Kindern ab zehn Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin bzw. einem für Kinder und Jugendliche zugelassenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder einem SGLT-2-Inhibitor angewendet werden. Eine Therapie mit Metformin stellt somit die Basis für alle Therapien, unabhängig von der Eskalationsstufe dar [1]. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von einer Filmtablette (FTA) mit 500 mg oder 850 mg Metformin einmal täglich, während oder nach den Mahlzeiten. Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosis in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metformin täglich, eingenommen in zwei oder drei Einzeldosen. Metformin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose), diabetischem Präkoma und schwerer Niereninsuffizienz [44].

Die Vorteile von Metformin liegen darin, dass die blutzuckersenkende Wirkung durch die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese bewirkt wird, und daher kein substanzeigenes Risiko für Hypoglykämien besteht. Metformin führt zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate. Auch bei Jugendlichen konnte bestätigt werden, dass sich Metformin positiv auf die Gewichtsentwicklung auswirkt [45, 46]. Als sehr häufige Nebenwirkungen von Metformin werden gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust genannt [47]. Diese können zu einem Absetzen der Medikation führen. Die Ergebnisse für die Blutzuckereinstellung sind jedoch langfristig nicht zufriedenstellend. Unter Metformin konnte eine dauerhafte glykämische Kontrolle mit einem $\text{HbA}_{1c} \leq 8\%$ für sechs Monate nur bei etwa der Hälfte der Patienten erreicht werden. Auch eine zusätzliche Lebensstilmodifikation änderte kaum etwas an diesem Ergebnis [48].

Insulin

Insulin wurde das erste Mal 1922 bei Menschen als Therapie für Diabetes mellitus angewandt [49]. Laut aktueller S3-Leitlinie sollte bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM und einem initialen HbA_{1c} -Wert $< 8,5\%$ eine Therapie mit Basalinsulin erst dann begonnen werden, wenn weder durch eine Behandlung mit Metformin noch durch eine Eskalation mit Metformin und einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitor das Therapieziel erreicht wurde. Ein initialer Start der Behandlung mit Basalinsulin (in Kombination mit Metformin) wird bei Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert $\geq 8,5\%$ (keine Azidose) sowie Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und/oder Gewichtsverlust empfohlen. Eine initiale Insulintherapie ist auch dann indiziert, wenn eine Azidose und/oder eine Ketoazidose und/oder ein hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand vorliegt. Wird bei Patienten mit initialer Insulinbehandlung auch unter Ergänzung oder Ersetzung der Insulintherapie durch einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitor und ggf. einer Anpassung der Insulintherapie das Therapieziel nicht erreicht, kann zusätzlich eine Behandlung mit einem Mahlzeiteninsulin begonnen werden [1].

Der Zeitraum der Insulinbehandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen möglichst kurzgehalten werden und in der Regel keine Dauertherapie darstellen [43]. Deshalb sollte laut Leitlinie bei Patienten, die initial mit Insulin und Metformin therapiert wurden und bei denen die Zielwerte erreicht werden, eine schrittweise Reduktion der Insulindosis über zwei bis sechs Wochen erfolgen [1].

Häufige Nebenwirkungen bei einer Insulintherapie sind auftretende Hypoglykämien, die gefährlich sein können und einer schnellen Therapie bedürfen. Des Weiteren können Reaktionen an der Injektionsstelle belastend für die Patienten sein [50].

Wie in einer Studie festgestellt werden konnte, konnten weder Metformin noch Insulin dazu beitragen, die Betazellfunktion zu erhalten. Jedoch war Insulin mit einer höheren Gewichtszunahme assoziiert [51]. Die Gewichtszunahme durch die Insulintherapie ist für die pädiatrischen T2DM-Patienten, die ohnehin in der Regel mit Übergewicht zu kämpfen haben, in Kombination mit der eventuell mehrmals täglichen Injektion und der Angst vor möglichen Hypoglykämien ein großes Problem, das die Compliance stark beeinträchtigen kann.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Aus der Gruppe der GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind das kurzwirksame Liraglutid [52] und langwirksame Alternativen Exenatid (Bydureon) [53] und Dulaglutid [54] zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland zugelassen. Wird durch eine Behandlung mit Metformin oder Metformin und Basalinsulin das Therapieziel nicht erreicht, können laut Leitlinienempfehlung GLP-1-Rezeptor-Agonisten in Kombination mit Metformin (mit oder ohne begleitendes Basalinsulin) eingesetzt werden [1].

GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhöhen glukoseabhängig die Insulinsekretion durch die Betazellen des Pankreas. Durch die verringerte Blutzuckerkonzentration geht die Insulinsekretion zurück. GLP-1-Rezeptor-Agonisten unterdrücken die Glukagon-Sekretion, die beim T2DM bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen bewirken eine verminderte Glukoseabgabe der Leber [52–54].

Sehr häufig bzw. häufig berichtete Nebenwirkungen unter GLP-1-Rezeptor-Agonisten umfassen insbesondere gastrointestinale Störungen mit Übelkeit und Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, abdominale Schmerzen und Dyspepsie [52–54]. Zudem bieten die zu injizierenden GLP-1-Rezeptor-Agonisten bezüglich der Applikationsart keine Vorteile gegenüber einer Insulintherapie.

Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren

Vor der Zulassung von Empagliflozin war aus der Gruppe des SGLT-2-Inhibitoren der Wirkstoff Dapagliflozin im Anwendungsgebiet zugelassen. Analog zu den GLP-1-Rezeptor-Agonisten können SGLT-2-Inhibitoren in Kombination mit Metformin (mit oder ohne begleitendes Basalinsulin) eingesetzt werden, wenn eine Behandlung mit Metformin oder Metformin und Basalinsulin keinen Therapieerfolg erzielt haben [1].

Die antihyperglykämische Wirkung von Dapagliflozin beruht auf der reversiblen Inhibition des im proximalen Tubulus der Nieren lokalisierten Natrium-Glukose-Cotransporters SGLT-2, welcher die Rückresorption von Glukose aus dem Harn in den Blutkreislauf hemmt und eine vermehrte Ausscheidung von Glukose über den Harn bewirkt. Gleichzeitig kommt es zu einer milden Natriurese und Diurese, was sich auch positiv auf den Blutdruck bzw. das Herz-Kreislaufsystem und die Nierenfunktion auswirken kann. Auch eine Abnahme des Körpergewichts wurde festgestellt [55].

Als sehr häufige Nebenwirkungen wurden Hypoglykämien bei gleichzeitiger Anwendung mit Insulin erfasst. Infektionen des Genitalbereichs, Harnwegsinfektionen, Schwindel, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Dysurie, Polyurie, erhöhter Hämatokrit, verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn und Dyslipidämie wurden als häufig vorkommend identifiziert [55].

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich. Die Glukose-Ausscheidung hält über das 24-stündige Dosisintervall an. Eine lediglich einmalige orale Gabe stellt einen Vorteil im Vergleich zu den anderen vorhandenen Therapieoptionen dar, die entweder mehrmals täglich eingenommen werden müssen, oder subkutan injiziert werden.

Zielpopulation

Die vorliegende Nutzenbewertung betreffende Zielpopulation 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf

Laut aktueller S3-Leitlinie ist das Hauptziel der Behandlung eines T2DM bei Kindern und Jugendlichen die effektive und langfristige Senkung des Blutzuckerspiegels (Nüchternplasmaglukose <126 mg/dl und HbA_{1c}-Wert $<7\%$) sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen und ggf. bereits vorhandener mikrovaskulärer Komplikationen [1]. Die möglichst normoglykämienaher Senkung des Blutzuckerspiegels ist insbesondere unter Berücksichtigung der Progression der Erkrankung bei pädiatrischen Patienten durch den frühen Beginn der Erkrankung sowie die langen Krankheitsverläufe und das dadurch erhöhte Risiko für schwere diabetische mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen von großer Bedeutung. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass bereits eine Reduktion der HbA_{1c}-Werts um 1% das Auftreten von diabetesassoziierten mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen signifikant reduzieren kann [33]. Eine Vielzahl weiterer Studien und Meta-Analysen hat den Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Werten und der Sterblichkeit sowie dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikation des Diabetes mellitus gezeigt [34–40].

Die Grundlage für das Erreichen der Behandlungsziele stellt zunächst eine Veränderung des Lebensstils hinsichtlich Ernährung und körperlicher Aktivität dar. Zusätzlich sollte jedoch bereits bei der Diagnosestellung mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden. Laut aktueller S3-Leitlinie ist bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $<8,5\%$ initial eine Monotherapie mit Metformin angezeigt. Wird keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht, sollte zusätzlich zu Metformin eine Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitor begonnen werden. Führt auch dies nicht zum Erreichen des Therapieziels kann eine Behandlung mit Basalinsulin initiiert werden [1].

Ein initialer Start der Behandlung mit Basalinsulin in Kombination mit Metformin wird bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 8,5\%$ (keine Azidose) sowie Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und/oder Gewichtsverlust empfohlen. Eine initiale Insulintherapie ist auch dann indiziert, wenn eine Azidose und/oder eine Ketoazidose und/oder ein hyperosmolarer hyperglykämischer Zustand vorliegt. Wird bei Patienten mit initialer Behandlung mit Insulin auch unter Ergänzung oder Ersetzung der Insulintherapie durch einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Inhibitor und ggf. einer Anpassung der Insulintherapie das Therapieziel nicht erreicht, kann zusätzlich eine Behandlung mit einem Mahlzeiteninsulin begonnen werden [1].

Wie im Abschnitt 3.2.1 beschrieben, gibt es für pädiatrische T2DM-Patienten im Vergleich zu Erwachsenen eingeschränkte Therapieoptionen. Für erwachsene Patienten mit T2DM existieren zusätzlich zu den oben genannten Therapieoptionen medikamentöse Alternativen in Form von weiteren GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Sulfonylharnstoffen, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Gliptinen, Gliniden und dem SGLT-2-Inhibitor Ertugliflozin [21]. Für jede dieser Substanzklassen werden mehrere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen angeboten. In Deutschland sind somit eine Vielzahl an Arzneimitteln für pädiatrische Patienten nicht zugelassen, wodurch die Möglichkeiten der Behandlung für Kinder und Jugendliche eingeschränkt sind.

Metformin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit T2DM aber auch Insulin führen häufig nicht zu einer effektiven und langanhaltenden Senkung des Blutzuckerspiegels: So konnte in einer randomisierten Studie mit 699 Kindern und Jugendlichen mit T2DM, die eine Metformin-Therapie erhielten, gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte aller Patienten ihr Therapieziel (HbA_{1c} -Wert $<8\%$) nicht erreicht haben (Mediane Zeit bis zum Therapieversagen 11,5 Monate) [48]. Auch unter einer Insulintherapie erreichen viele Patienten ihre Therapieziele nicht. Dies zeigte sich im Langzeit-Follow-Up der TODAY Studie, in der jugendliche Patienten mit Metformin ggf. in Kombination mit Insulin und anschließend gemäß ärztlicher Anordnung ihres betreuenden Arztes behandelt wurden. Nach ca. 15 Jahren erhielten ca. 50% der Patienten eine Insulintherapie. Der Anteil der Patienten mit einem HbA_{1c} -Wert von $\geq 10\%$ stieg trotz Behandlung von 0% bei Studienbeginn auf 34% nach 15 Jahren. Ein HbA_{1c} -Wert zwischen 8% und $\leq 10\%$ lag nach 15 Jahren bei nur 25% der Patienten vor [24].

Der Zeitraum der Insulinbehandlung sollte bei Kindern und Jugendlichen zudem möglichst kurzgehalten werden: Deshalb sollte laut der aktuellen S3-Leitlinie bei Patienten, die initial mit Insulin und Metformin therapiert wurden und bei denen die Zielwerte erreicht werden, eine schrittweise Reduktion der Insulindosis über zwei bis sechs Wochen erfolgen [1]. Eine Insulintherapie stellt zudem eine besondere Herausforderung an die Compliance für junge Menschen dar, was auch von Ärzten bei Kindern und Jugendlichen kritisch gesehen wird [56]. Die notwendige Applikation über Spritzen ist teilweise schmerzhaft und erfordert eine gute Logistik, wenn regelmäßig auch außerhalb des Zuhauses Insulin verabreicht werden muss. Zudem birgt die Insulintherapie die Gefahr einer Gewichtszunahme bei den ohnehin schon oft stark adipösen Patienten, die für das Erreichen der Therapieziele kontraproduktiv und für die jungen Menschen frustrierend ist. Auch die soziale Stigmatisierung über Gewichtszunahme oder das auffällige Messen und Spritzen kann ein Problem sein, das bis zum Therapieabbruch führen kann. Zudem besteht bei einer Therapie mit Insulin ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien.

Die Therapie mit 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.

In der Gesamtsicht besteht im Anwendungsgebiet somit ein therapeutischer Bedarf an Therapien,

- mit denen die Behandlungsziele hinsichtlich einer adäquaten Blutzuckerkontrolle erreicht werden können,
- die insulinunabhängig wirken und daher kein zusätzliches substanzeigenes Hypoglykämierisiko aufweisen,
- die gewichtsneutral oder -reduzierend sind und
- einmal täglich oral verabreicht werden, um damit eine verbesserte Compliance zu ermöglichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Empagliflozin

Empagliflozin ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und des T2DM bei Erwachsenen [57]. Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung. Durch die Zulassung des oralen Antidiabetikums Empagliflozin für die pädiatrische Patientenpopulation wird das therapeutische Spektrum relevant erweitert.

Empagliflozin gehört zur Wirkstoffgruppe der SGLT-2 -Inhibitoren, der Gliflozine. Es inhibiert in den proximalen Tubuli der Niere selektiv und reversibel den natriumabhängigen Glukose-Cotransporter (SGLT)-2. Durch Empagliflozin wird somit die bei Diabetikern erhöhte Rückresorption von Glukose inhibiert und damit der Blutzuckerspiegel insulinunabhängig gesenkt [58–61]. Die nicht rückresorbierte Glukose wird mit dem Harn ausgeschieden [62]. Die orale Bioverfügbarkeit von Empagliflozin beträgt ca. 60%, die Halbwertszeit ca. zwölf Stunden [57]. Eine einmal tägliche orale Einnahme ist demnach ausreichend und gewährleistet eine deutlich bessere Compliance bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu einer mehrmals täglichen Einnahme [57, 63].

Aufgrund des insulinunabhängigen Mechanismus von SGLT-2-Inhibitoren und weil die Schwelle des Blutzuckerspiegels, ab der Glukose über die Nieren ausgeschieden wird, nur bis in physiologische Bereiche sinkt [64], liegt das Hypoglykämierisiko von Empagliflozin auf Placeboniveau, sofern Empagliflozin nicht mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin kombiniert wird [65].

Mit der zulassungsbegründenden Studie DINAMO (siehe Modul 4) konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des HbA_{1c}-Werts unter Empagliflozin gegenüber Placebo (jeweils in Kombination mit einer Hintergrundtherapie, bestehend aus Diät und Bewegung plus Metformin mit mindestens 1.000 mg/Tag und/oder Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Basal- oder MDI-Insulin-Therapie) beobachtet werden. Hinsichtlich der Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten sich mit Placebo vergleichbare Werte. Des Weiteren wurden keine

schweren Hypoglykämien berichtet [66]. Es wurden ebenfalls keine neuen Nebenwirkungen im Vergleich zu vorherigen Studien mit Erwachsenen berichtet.

Das Indikationsspektrum von Empagliflozin bei Erwachsenen wurde in den letzten Jahren erweitert. So wurden neben der antidiabetischen Wirkung auch positive kardiovaskuläre und renale Effekte beobachtet. Allem voran ist hier das signifikant längere Überleben von Patienten mit T2DM mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung unter Empagliflozin-Therapie zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo plus Standardtherapie zu nennen, welches in der EMPA-REG OUTCOME-Studie nachgewiesen werden konnte [67, 68]. Dies resultierte in einer Erweiterung der Indikation von der reinen Blutzuckersenkung zu allumfassenden Therapie des T2DM inklusive Prävention von kardialen und renalen Folgeerkrankungen. Des Weiteren zeigten sich für Empagliflozin positive Effekte für Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz hinsichtlich eines reduzierten Hospitalisierungsrisikos und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität [69–72]. Erst kürzlich konnte der nephroprotektive Effekt von Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Studie EMPA-KIDNEY durch eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression der Nierenerkrankung bzw. des kardiovaskulären Todes gezeigt werden [73]. Im Zuge der Indikationserweiterungen bestätigte sich das positive Sicherheitsprofil, neue relevante Sicherheitsbedenken ergaben sich nicht. Da es nach derzeitigem Wissensstand keine Besonderheiten für die pädiatrische Population der Patienten mit T2DM gibt, ist davon auszugehen, dass die positiven Effekte von Empagliflozin hinsichtlich des Auftretens von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen auch bei pädiatrischen Patienten zu erwarten sind [74].

Für die vorliegend betrachtete, vulnerable Patientenpopulation steht mit Empagliflozin nun eine effektive und sichere 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. Auf Basis der Erkenntnisse bei Erwachsenen mit T2DM ist davon auszugehen, dass Empagliflozin das Risiko für das Auftreten von diabetischen mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen reduzieren kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Weltweit leiden 1,5 Millionen Kinder und junge Erwachsene bis zu einem Alter von 20 Jahren an T1DM – der häufigsten Stoffwechselerkrankung bei jungen Patienten. Zur Prävalenz und Inzidenz von T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland gibt es bisher nur wenige Untersuchungen [75]. Es existieren zwar mehrere dezentrale Register, die die Daten deutschlandweit erfassen, wie z. B. die Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) sowie mehrere regionale Register in einzelnen Bundesländern – ein einheitliches nationales Diabetes-Register gibt es jedoch nicht. Darüber hinaus arbeitet die Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring des Robert Koch-Instituts (RKI) am Aufbau einer „Diabetes-Surveillance“ für Deutschland, deren Ziel es ist, alle verfügbaren Datenquellen auf Bundes- und Länderebene zu bündeln.

Eine Literaturrecherche in PubMed mit einschlägigen Stichworten sowie eine ergänzende Suche im Internet ergab einige wenige Publikationen, die sich mit dem Thema Prävalenz und Inzidenz von T2DM im Kindesalter in Deutschland befassen. Folgende Publikationen wurden als geeignet für eine Aussage zur Prävalenz oder Inzidenz erachtet und herangezogen:

Angaben zur Prävalenz

Tabelle 3-2 fasst die in den Publikationen gemachten Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zusammen:

Tabelle 3-2: Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen

| Quelle | Altersgruppe | Erhebungsjahr | Prävalenz/100.000 Personen erfasst [95%-KI] korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung [95%-KI] bzw. alterskorrigiert (Diabetes Surveillance) |
|------------------------------------|--------------|---------------|--|
| Stahl-Pehe et al. 2022 [76] | | | |
| DPV-Register | 10-19 Jahre | 2014 | 9,2 [8,6; 9,9] 9,1 [8,4; 9,7] |
| | | 2020 | 10,8 [10,1; 11,6] 10,8 [10,1; 11,6] |
| Rosenbauer et al. 2019 [77] | | | |
| Diabetesregister NRW | 11-18 Jahre | 2014 | 11,5 [9,8; 13,4] 14,7 [12,8; 16,9] |
| | | 2015 | 11,6 [9,9; 13,5] 15,2 [13,2; 17,3] |
| | | 2016 | 10,4 [8,8; 12,2] 13,5 [11,7; 15,5] |
| DIARY-Register Baden-Württemberg | <20 Jahre | 2015 | 2,4 [1,8; 3,1] 2,7 [2,0; 3,5] |
| | | 2016 | 3,8 [3,0; 4,6] 4,2 [3,4; 5,2] |
| DPV-Register (Deutschland) | 11-18 Jahre | 2014 | 10,5 [9,7; 11,3] 18,2 [17,2; 19,3] |
| | | 2015 | 8,8 [8,1; 9,5] 15,4 [14,4; 16,3] |
| | | 2016 | 7,1 [6,5; 7,8] 12,2 [11,3; 13,0] |
| Neu et al. 2018 [78] | | | |
| DIARY-Register Baden-Württemberg | <20 Jahre | 2016 | 2,4 [1,8; 3,1] – |

| Quelle | Altersgruppe | Erhebungsjahr | Prävalenz/100.000 Personen erfasst [95%-KI] korrigiert entsprechend der geschätzten Untererfassung [95%-KI] bzw. alterskorrigiert (Diabetes Surveillance) |
|--|--------------|---|--|
| Diabetes Surveillance Robert Koch-Institut 2022 [79] | | | |
| DPV-Register ESPED-Inzidenzregister NRW-Register Sächsisches Diabetesregister | 11-17 Jahre | 2014 | 12,6 [11,7; 13,5] 12,4 [11,6; 13,3] |
| | | 2015 | 12,5 [11,6; 13,4] 12,3 [11,4; 13,1] |
| | | 2016 | 12,1 [11,2; 13,0] 11,8 [11,0; 12,6] |
| | | 2017 | 12,5 [11,6; 13,4] 12,4 [11,5; 13,2] |
| | | 2018 | 12,3 [11,4; 13,2] 12,4 [11,5; 13,3] |
| | | 2019 | 13,5 [12,6; 14,4] 13,7 [12,8; 14,7] |
| | | DIARY: Diabetes-Inzidenzregister (Diabetes Incidence Registry); DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus | |

Die Daten legen nahe, dass auf Basis des zuletzt am häufigsten publizierten Jahres 2016 die Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11- bis 18-Jährigen in einer Spanne von 12,2 ([95%-KI]: [11,3; 13,0]) bis 13,5 ([95%-KI]: [11,7; 15,5]) pro 100.000 Personen liegt. Die für die jüngeren Jahre 2019 und 2020 verfügbaren Daten ergeben eine ähnliche Schätzung von 10,8 bis 13,7 erkrankten Kindern und Jugendlichen pro 100.000 Personen. Unter Berücksichtigung von Aktualität und einer möglichst breiten Datenbasis ergibt sich in der Gesamtsicht eine Spanne der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Höhe von 10,8 bis 13,7 pro 100.000 Personen.

Eine direkte Vergleichbarkeit der hier berücksichtigten Datenquellen ist nur eingeschränkt möglich, da die einzelnen Registerdaten in leicht abweichenden Altersgruppen und mit unterschiedlicher Erhebungsmethodik sammelten. Auch die Korrekturen der gefundenen Prävalenzwerte hinsichtlich geschätzter Vollständigkeit der Datenerhebung und Standardisierung z. B. nach Geschlechterverteilung in der Bevölkerung nahmen die Autoren auf unterschiedliche Weise vor.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das RKI gab die geschätzte Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren in Deutschland im Jahr 2019 für Mädchen mit 16,9 und für Jungen mit 10,8 an. Bei den 11- bis 14-jährigen Kindern lag sie bei 5,1, wohingegen sie bei den 15- bis 17-Jährigen 21,6 betrug [80].

Stahl-Pehe et al. ermittelten eine geschätzte Prävalenz für Jungen von 9,0 ([95%-KI]: [8,0; 9,9]) und für Mädchen von 12,8 ([95%-KI]: [11,7; 14,0]) für das Jahr 2020. Somit lag die Prävalenz bei Mädchen 1,4-fach höher als bei Jungen. In der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen lag die Prävalenz bei 4,8 ([95%-KI]: [4,1; 5,5]) und in der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen bei 16,6 ([95%-KI]: [15,3; 17,9]), also 3,4-mal so hoch bei den älteren Jugendlichen [76].

Auch Rosenbauer et al. ermittelten 2,5- bis 3-fach höhere Prävalenzen für Jugendliche ab 15 Jahren. Für Mädchen berechneten sie ca. 50 bis 70% höhere Prävalenzen im Vergleich zu Jungen [77].

Angaben zur Inzidenz

Tabelle 3-3 fasst die in den Publikationen gemachten Angaben zur Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen zusammen.

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

| Quelle | Altersgruppe | Erhebungsjahr | Inzidenz/100.000 Personenjahre |
|---|--------------|---------------|--------------------------------|
| Stahl-Pehe et al. 2022 [76] | | | |
| DPV-Register | 10-19 Jahre | | keine Angaben |
| Rosenbauer et al. 2019 [77] | | | |
| Diabetesregister NRW | 11-18 Jahre | 2014-2016 | 3,4 [2,9; 4,0] |
| Sächsisches Diabetesregister und diabetologische Schwerpunktpraxen in Sachsen | 11-18 Jahre | 2014/2015 | 5,1 [3,1; 7,1] |
| | | 2016 | 4,3 [3,4; 5,2] |
| DPV-Register (Deutschland) | 11-18 Jahre | 2014-2016 | 2,8 [2,6; 3,1] |
| Neu et al. 2018 [78] | | | |
| DIARY-Register Baden-Württemberg | <20 Jahre | | keine Angaben |

| Quelle | Altersgruppe | Erhebungsjahr | Inzidenz/100.000 Personenjahre |
|---|--------------|---------------|-----------------------------------|
| Diabetes Surveillance Robert Koch-Institut 2022 [81] | | | |
| DPV-Register ESPED-Inzidenzregister NRW-Diabetesregister Sächsisches Diabetesregister | 11-17 Jahre | 2014 | 2,7 [2,3; 3,2] |
| | | 2015 | 3,0 [2,5; 3,4] |
| | | 2016 | 3,1 [2,6; 3,5] |
| | | 2017 | 3,5 [3,0; 4,0] |
| | | 2018 | 3,7 [3,2; 4,2] |
| | | 2019 | 4,0 [3,4; 4,5] |
| | | (2020) | 1,5 [1,2; 1,9] |
| Denzer et al. 2023 [82] | | | |
| DPV-Register ^a | 6- <18 Jahre | 2019 | 1,25 [1,02; 1,48] |
| | | 2020 | 1,49 [1,23; 1,81] |
| | | 2021 | 1,95 [1,65; 2,31] |
| a: nicht-adjustierte Werte DIARY: Diabetes-Inzidenzregister (Diabetes Incidence Registry); DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation; ESPED: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen; KI: Konfidenzintervall; NRW: Nordrhein-Westfalen; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus | | | |

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-3 genannten Quellen sowie den entsprechend gemachten Angaben zur Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11- bis 18-Jährigen ergibt sich eine Inzidenz-Spanne von 2,7 ([95%-KI]: [2,3; 3,2]) bis 5,1 ([95%-KI]: [3,1; 7,1]) pro 100.000 Personenjahre für die Jahre 2014 bis 2019. Die Daten des RKI liegen in den Jahren 2014 bis 2019 in einem ähnlichen Bereich wie die anderen Autoren. Auffällig ist aber, dass die Inzidenz für 2020 mit 1,5 Personenjahren erheblich niedriger liegt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ärztliche Leistungen zu Beginn der Corona-Pandemie (u. a. aufgrund der Angst vor Ansteckung in der Arztpraxis) sehr viel seltener in Anspruch genommen wurden als in den Vorjahren [83].

In der aktuellsten identifizierten Publikation von Denzer et al. (2023) wird bezüglich der Inzidenz während der Corona-Pandemie ausgeführt, dass, basierend auf aktuellen Daten, die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und <18 Jahren weiter gestiegen ist [82]. So betrug die Inzidenz für dieses Alterssegment im Jahr 2019 1,25 pro 100.000 Personenjahre, im Jahr 2020 1,49 pro 100.000 Personenjahre und im Jahr 2021 1,95 pro 100.000 Personenjahre [82].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das RKI hat die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede der Inzidenzen auf der Website des Diabetes Surveillance Programms sehr detailliert für die Öffentlichkeit dargestellt: Die geschätzte Inzidenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren in Deutschland lag für den Zeitraum 2014-2019 durchschnittlich bei 3,3 pro 100.000 Personenjahre (Mädchen: 3,9; Jungen: 2,8). Dies entspricht einer absoluten Zahl von 1.055 Neuerkrankungen (durchschnittlich 176 pro Jahr). Im Beobachtungszeitraum 2014-2019 stieg die Inzidenz pro 100.000 Personenjahre durchschnittlich jährlich um 7,4%, wobei bei Jungen eine Zunahme von durchschnittlich jährlich 13,7% und bei Mädchen von durchschnittlich jährlich 3,7% festzustellen war. Bei Betrachtung der Altersgruppen zeigt sich im Jahr 2019 bei Mädchen und Jungen die höchste Inzidenz pro 100.000 Personenjahre bei den 14- bis 17-Jährigen (4,6 bzw. 5,4 pro 100.000 Personenjahre vs. 3,6 bzw. 1,7 bei den 11- bis 13-Jährigen) [81].

Im Unterschied dazu war für das populationsbezogene Diabetesregister Nordrhein-Westfalen (NRW) die erfassungskorrigierte Inzidenz der 15- bis 18-Jährigen (3,3 [95%-KI]: [2,6; 4,1]) und der 11- bis 14-Jährigen (3,5 [95%-KI]: [2,7; 4,4]) vergleichbar [77].

In der Publikation von Denzer et al. (2023) wird bezüglich des Geschlechtsverhältnisses bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und <18 Jahren dargestellt, dass der Anstieg der Inzidenz bei Jungen im Jahr 2021 höher war als bei Mädchen. Dies hat zu einer Umkehrung des Geschlechterverhältnisses bei Jugendlichen mit T2DM geführt. Zudem wird für das Jahr 2021 ausgewiesen, dass die Inzidenz bei den 6- bis <12-Jährigen deutlich niedriger ist als die Inzidenz bei den 12- bis <18-Jährigen, nämlich 0,53 vs. 3,39 pro 100.000 Personenjahre [82].

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

Zur epidemiologischen Entwicklung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland liegen momentan nur wenige Daten vor. Rosenbauer et al. gaben im Jahr 2010 eine Übersicht zur Entwicklung des T2DM bei Kindern und Jugendlichen der vergangenen Jahrzehnte. Von 1995 bis 2003 stieg der mittels DPV-Register erfasste und auf inzidente Diabetesfälle insgesamt bezogene Anteil an T2DM-Erkrankungen unter den 11 bis 18-Jährigen von 1% auf 4% an. In den Folgejahren von 2004 bis 2008 war durchschnittlich ein Anstieg des Anteils auf 4,8% zu beobachten [84].

In der Arbeit von Stahl-Pehe et al. werden Berechnungen zur jährlichen Veränderung der Prävalenz des T2DM berichtet. Die jährliche Veränderung in drei Zeitperioden 2002-2008, 2008-2014 und 2014-2020 betrug 12,3% ([95%-KI]: [5,3; 19,8]), 4,7% ([95%-KI]: [-0,6; 10,3]) und 3,0% ([95%-KI]: [-1,8; 8,0]). Zwischen 2014 und 2020 wurde die größte Steigerung der Prävalenz bei 15- bis 19-jährigen Jungen festgestellt [76].

Diese Berechnungen decken sich mit Beobachtungen, dass der pädiatrische T2DM in den letzten zwei bis drei Dekaden rasch zugenommen hat, sich die Zunahme in den letzten Jahren jedoch verlangsamt hat. Das RKI publizierte im Jahr 2022 eine geschätzte geringe Zunahme der Prävalenz von 0,1% pro Jahr [80].

Die Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren in Deutschland für die nächsten fünf Jahre sind mit großer Unsicherheit behaftet, jedoch ist mit einem leichten Anstieg zu rechnen. Basierend auf den beiden oben genannten Veröffentlichungen wird eine Spanne von 0,1-3,0% hinsichtlich der Steigerung der Prävalenz angenommen. Somit könnte bis zum Jahr 2028 die Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit T2DM in Deutschland auf 848-1.096 angestiegen sein (Tabelle 3-6). Ausgangswert für die Berechnungen in der folgenden Tabelle ist eine absolute Zahl von 840 Erkrankten im Jahr 2019 laut RKI [80]. Zwar beziehen sich die Zahlen sowohl im Ausgangswert als auch in den Berechnungen auf Kinder ab einem Alter von elf Jahren. Allerdings sind nur wenige Fälle im Alter von zehn bis elf Jahren zu erwarten, sodass diesbezüglich von keinem wesentlichen Einfluss auf die Patientenzahlen auszugehen ist.

Die angegebenen Zahlen könnten die tatsächlichen Fallzahlen unterschätzen, da eine mögliche Untererfassung des T2DM vorliegen kann. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der T2DM bei pädiatrischen Patienten zu Anfang in ca. einem Drittel der Fälle symptomlos ist, und nur durch gezieltes Testen bei jungen Menschen mit Risikofaktoren entdeckt wird.

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz

| Zeitraum | Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (geschätzte absolute Zahlen) |
|--|--|
| 2019 | 840 ^a |
| 2020 | 841-865 |
| 2021 | 842-891 |
| 2022 | 843-918 |
| 2023 | 843-945 |
| 2024 | 844-974 |
| 2025 | 845-1.003 |
| 2026 | 846-1.033 |
| 2027 | 847-1.064 |
| 2028 | 848-1.096 |
| a: [80] T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV- Patienten in der Ziel- population (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|--|
| Empagliflozin | 345-437 | 304-385 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zunächst der Anteil der Population der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der Gesamtbevölkerung ermittelt. Im Jahr 2021 lebten in Deutschland 83.237.124 Einwohner [85]. Ebenfalls im Jahr 2021 waren in Deutschland 73.294.342 Personen in der GKV versichert [86]. Somit liegt der Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung bei 88,1%. Vorliegend wird dieser Anteil auf die hier betrachtete pädiatrische Population übertragen.

Gemäß Statistischem Bundesamt betrug die Anzahl der Einwohner mit einem Alter <20 Jahre in Deutschland im Jahr 2021 insgesamt 15.433.915 [85]. Bei angenommener Gleichverteilung aller Alter im Bereich <20 Jahre ergibt dies 6.173.566 Einwohner von 10 bis 17 Jahren.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur berichteten Prävalenz von 10,8-13,7 pro 100.000 Einwohner (siehe Abschnitt 3.2.3) ergibt sich eine Anzahl von 667-846 Kindern und Jugendlichen mit T2DM.

Daten hinsichtlich einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle können der TODAY-Studie [48] entnommen werden: Der primäre Endpunkt der TODAY-Studie war definiert als unzureichende Blutzuckerkontrolle ($\geq 8\%$) über einen Zeitraum von sechs Monaten oder eine anhaltende metabolische Dekompensation (definiert als entweder die Unfähigkeit, den Studienteilnehmer innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Insulintherapie aufgrund der Dekompensation zu entwöhnen oder das Auftreten einer zweiten Dekompensationsepisode innerhalb von drei Monaten nach Absetzen des Insulins) [48]. Dieser Endpunkt wurde bei einem großen Teil der Patienten (51,7%) erreicht, die eine alleinige Metformin-Therapie erhalten haben. Vorliegend wird dieser Anteil näherungsweise zur Berechnung der Anzahl Patienten, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, zu Grunde gelegt.

Es ergeben sich 345-437 Patienten in der Zielpopulation bzw. 304-385 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Berechnungsschritte sind in einer Excel-Datei in Modul 5 hinterlegt [87].

Im Vergleich zur vorliegend ermittelten Patientenzahl wurde vom G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren mit identischem Anwendungsgebiet eine Patientenzahl in Höhe von ca. 640-710 Patienten festgelegt [42]. Diese Werte wurden allerdings als überschätzt bewertet, da die diesbezügliche Berechnung nicht gemäß der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM einschränkt war [43]. Vor diesem Hintergrund erscheint die vorliegend ermittelte Patientenzahl plausibel.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| Empagliflozin | 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 |

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-6 wurden Abschnitt 3.2.4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Zusatznutzen) entnommen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Abschnitte 3.2.1-3.2.2

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten orientierende Recherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Informationen zu identifizieren. Demnach stammen Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs aus einer Freihandsuche in öffentlich zugänglichen Literaturdatenbanken (z. B. MEDLINE).

Abschnitt 3.2.3-3.2.5

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine orientierende Recherche nach aktuellen epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt. Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf, aufgerufen am 05.12.2023.
2. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014; 14(8):508. doi: 10.1007/s11892-014-0508-y.
3. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Schafrath Rosario A. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus

- KiGGS Welle 2 und Trends. *J Health Monit* 2018; 3(1). doi: 10.17886/RKI-GBE-2018-005.
4. Hutchins J, Barajas RA, Hale D, Escaname E, Lynch J. Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):674–7. doi: 10.1111/pedi.12463.
 5. Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(6):427–37. doi: 10.1002/dmrr.869.
 6. Hannon TS, Arslanian SA. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1353:113–37. doi: 10.1111/nyas.12939.
 7. Michaliszyn SF, Mari A, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Farchoukh L et al. β -cell function, incretin effect, and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63(11):3846–55. doi: 10.2337/db13-1951.
 8. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4):773–95. doi: 10.2337/db09-9028.
 9. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(3):220–9. doi: 10.2174/1573399814666180608074510.
 10. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13(6):610–30. doi: 10.2337/diacare.13.6.610.
 11. Roth CL, Reinehr T. Roles of gastrointestinal and adipose tissue peptides in childhood obesity and changes after weight loss due to lifestyle intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(2):131–8. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.265.
 12. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4):473–81. doi: 10.1172/JCI10842.
 13. Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang Y-Y, Di Wang, Rong S et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013; 36(1):166–75. doi: 10.2337/dc12-0702.
 14. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52(3):812–7. doi: 10.2337/diabetes.52.3.812.
 15. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41(10):1241–8. doi: 10.1007/s001250051058.

16. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12):1796–808. doi: 10.1172/JCI19246.
17. Biester T, Rathenberg J, März W. Labordiagnostik bei Diabetes mellitus; 2021. Verfügbar unter: <https://www.synlab.de/fileadmin/pdf/fachinformationen/labordiagnostik-diabetes-mellitus.pdf>, aufgerufen am 20.10.2023.
18. Schlüter S, Deiss D, Gehr B, Lange K, Sengbusch S von, Thomas A et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S111-S132. doi: 10.1055/a-1869-4025.
19. Calabria A. Diabetes Mellitus bei Kindern und Jugendlichen; 2020. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/endokrinest%C3%B6run-gen-bei-kindern/diabetes-mellitus-bei-kindern-und-jugendlichen>, aufgerufen am 13.10.2023.
20. Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia* 2020; 63(4):683–91. doi: 10.1007/s00125-019-05075-6.
21. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Typ-2-Diabetes. Langfassung. Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, aufgerufen am 20.10.2023.
22. Wang Y, Zeng Z, Ding J, Yuan R, Wang R, Zhang Y et al. Fear of hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2021; 11(1):7971. doi: 10.1038/s41598-021-86954-0.
23. Wild D, Maltzahn R von, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 2007; 68(1):10–5. doi: 10.1016/j.pec.2007.05.003.
24. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(5):416–26. doi: 10.1056/NEJMoa2100165.
25. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369(9575):1823–31. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60821-6.
26. The RISE Consortium. Effects of Treatment of Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes With Metformin Alone or in Combination With Insulin Glargine on β -Cell Function: Comparison of Responses In Youth And Adults. *Diabetes* 2019; 68(8):1670–80. doi: 10.2337/db19-0299.

27. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:28–46. doi: 10.1111/pedi.12719.
28. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12):3863–9. doi: 10.2337/dc12-2455.
29. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29(4):453–63. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03542.x.
30. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005; 6(2):84–9. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00105.x.
31. Tryggestad JB, Willi SM. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial. *J Diabetes Complications* 2015; 29(2):307–12. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.009.
32. Naughton MJ, Ruggiero AM, Lawrence JM, Imperatore G, Klingensmith GJ, Waitzfelder B et al. Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162(7):649–57. doi: 10.1001/archpedi.162.7.649.
33. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405–12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
34. Boye KS, Thieu VT, Lage MJ, Miller H, Paczkowski R. The Association Between Sustained HbA1c Control and Long-Term Complications Among Individuals with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Adv Ther* 2022; 39(5):2208–21. doi: 10.1007/s12325-022-02106-4.
35. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7):633–44. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
36. Ambrosi P, Dumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. *Cardiology* 2020; 145(6):370–4. doi: 10.1159/000506004.
37. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):421–31. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007.

38. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):413–20. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837–53.
40. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). Vom 20. August 2015; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3319/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6172/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9781/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
44. Ratiopharm. Fachinformation Metformin-ratiopharm[®] 500 mg/850 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022; 2022.
45. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park J-S, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25(1):89–94. doi: 10.2337/diacare.25.1.89.

46. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimpiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007; 30(4):790–4. doi: 10.2337/dc06-1554.
47. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation. Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg. Filmtabletten. Stand: September 2022; 2022.
48. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(24):2247–56. doi: 10.1056/NEJMoa1109333.
49. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care* 1993; 16 Suppl 3:4–7. doi: 10.2337/diacare.16.3.4.
50. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba®. Stand: Januar 2022; 2022.
51. The RISE Consortium. Impact of Insulin and Metformin Versus Metformin Alone on β -Cell Function in Youth With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(8):1717–25. doi: 10.2337/dc18-0787.
52. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli 2023; 2023.
53. AstraZeneca. Fachinformation Bydureon® 2 mg. Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen. Stand: Juli 2023; 2023.
54. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity®. Stand: März 2023; 2023.
55. AstraZeneca. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten Forxiga® 10 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-760). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 25. April 2022 von 12:01 Uhr bis 12:34 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –; 2022.; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-775/2022-04-25_Wortprotokoll_Dapagliflozin_D-760.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
57. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
58. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
59. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis--SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(5):519–39. doi: 10.1586/17512433.2013.827399.
60. Matthaei S. Dapagliflozin - orales Antidiabetikum zur insulinunabhängigen Kontrolle des Blutzuckers bei Typ 2 Diabetes. *Thieme Drug Report* 2013; 15:4–14.

61. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6:453–67. doi: 10.2147/DMSO.S34416.
62. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94(1):26–39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
63. arznei-telegramm. Medikamentencompliance; 1990. Verfügbar unter: https://www.arznei-telegramm.de/html/1990_11/9011098_01.html, aufgerufen am 20.10.2023.
64. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 2012; 61(9):2199–204. doi: 10.2337/db12-0052.
65. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance. Stand: Dezember 2023.
66. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(3):169–81. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. Vom 1. September 2016; 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
68. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. doi: 10.1056/nejmoa1504720.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
70. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413–24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

- Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
72. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16):1451–61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
73. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117–27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
74. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Forschergruppe Diabetes e.V. München. Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Dapagliflozin. (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen). Projektnummer IQWiG A21-167. IQWiG Bericht Nr. 1313 vom 10.03.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20220313Gemeinsame_Stellungnahme_dapagliflozin_Kinder.pdf, aufgerufen am 19.10.2023.
75. Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 185:109785. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109785.
76. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, Kapellen T, Menzel U, Kordonouri O et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes* 2022; 14(12):840–50. doi: 10.1111/1753-0407.13339.
77. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Types of diabetes are not limited to age groups: type 1 diabetes in adults and type 2 diabetes in children and adolescents. *J Health Monit* 2019; 4(2):29–49. doi: 10.25646/5987.
78. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Ziegler J, Rothe U, Rosenbauer J et al. No change in type 2 diabetes prevalence in children and adolescents over 10 years: Update of a population-based survey in South Germany. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(4):637–9. doi: 10.1111/pedi.12622.
79. Robert Koch-Institut. Datentabelle: Prävalenz Typ-2-Diabetes. Stand: 09.09.2021; 2021. Verfügbar unter: https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/datendownload/Diabetes_Surveillance_Indikator_Praevalenz-Typ-2_KinderJugendliche.xlsx?__blob=publicationFile&v=3, aufgerufen am 20.10.2023.
80. Robert Koch-Institut. Diabetes surveillance. Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche; 2022. Verfügbar unter:

- https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-in-deutschland/kinderjugendliche/2-11_Praevalenz_Typ_2_Diabetes.html?nn=16718162, aufgerufen am 11.11.2023.
81. Robert Koch-Institut. Datentabelle: Inzidenz Typ-2-Diabetes. Stand: 07.07.2022; 2022. Verfügbar unter:
https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/datendownload/Diabetes_Surveillance_Indikator_Inzidenz-Typ-2_KinderJugendliche.xlsx?__blob=publicationFile&v=6, aufgerufen am 20.10.2023.
 82. Denzer C, Rosenbauer J, Klose D, Körner A, Reinehr T, Baechle C et al. Is COVID-19 to Blame? Trends of Incidence and Sex Ratio in Youth-Onset Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care* 2023; 46(7):1379–87. doi: 10.2337/dc22-2257.
 83. Jacob L, Rickwood S, Rathmann W, Kostev K. Change in glucose-lowering medication regimens in individuals with type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic in Germany. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(4):910–5. doi: 10.1111/dom.14293.
 84. Rosenbauer J, Stahl A. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Diabetologe* 2010; 6(3):177–89.
 85. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021; 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>, aufgerufen am 13.10.2023.
 86. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 31. März 2022; 2022. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
 87. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation; 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung von Jardiance® umfasst Kinder ab 10 Jahren zur Behandlung von nicht ausreichend behandeltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM [1].

Entsprechend der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten Festlegung der zVT durch den G-BA für ein blutzuckersenkendes Arzneimittel mit identischem Anwendungsgebiet [2, 3] ergibt sich vorliegend folgende zVT:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid
- einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierter Insulintherapie [ICT])

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|------------------|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Empagliflozin + Metformin | 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 | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| Empagliflozin + Humaninsulin | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| | | Kontinuierlich | 365 | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|------------------|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <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 | | | |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| Liraglutid + Metformin | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| Eskalation der Humaninsulintherapie: Eskalation der Insulintherapie (CT) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basal-Insulin) | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| | | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> | | | | |

Beim T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, so dass von einer dauerhaft kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird, die an 365 Tagen im Jahr fortgeführt wird.

Die Eskalation des Humaninsulinregimes kann auf unterschiedliche Arten erfolgen:

- Veränderung der Insulinzusammensetzung
- Steigerung der Insulindosis

- Wechsel des Insulinregimes, z. B. von einer konventionellen Insulintherapie (CT) zu einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-7 ergeben sich für Jardiance[®], Liraglutid (Victoza[®]) sowie für Metformin und Insulin aus der jeweiligen Fachinformation [1, 4–6] sowie aus der Empfehlung der International Society of Pediatric and Adolescents with Diabetes (ISPAD) [7]).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Empagliflozin + Metformin | 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 | Empagliflozin: 1x tgl. p. o. | 365 |
| | | Metformin: 2-3x tgl. p. o. | 365 |
| Empagliflozin + Humaninsulin | 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 | Empagliflozin: 1x tgl. p. o. | 365 |
| | | Humaninsulin: 1-2x tgl. s. c. | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| <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 | | |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin | | Humaninsulin: 1-2x tgl. s. c. | 365 |
| | | Metformin: 2-3x tgl. p. o. | 365 |
| Liraglutid + Metformin | | Liraglutid : 1x tgl. s. c | 365 |
| | Metformin : 2-3x tgl. p. o. | 365 | |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungs- modus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|--|---|--|
| Eskalation der Humaninsulintherapie: Eskalation der Insulintherapie (CT) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basalinsulin) | | Humaninsulin: 1-2x tgl. s. c. Humaninsulin (Bolus): 3x tgl. s. c. Humaninsulin (Basal): 1-2x tgl. s. c. | 365 365 365 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); p. o.: per os; s. c.: subkutan; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; tgl.: täglich</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Empagliflozin + Metformin | Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | Empagliflozin: 3.650 mg-9.125 mg |
| | | 365 | Metformin: 500 mg- 2.000 mg | Metformin: 182.500 mg- 730.000 mg |
| Empagliflozin + Humaninsulin | blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | Empagliflozin: 3.650 mg-9.125 mg |
| | | 365 | Humaninsulin: 0,7-2,0 IE/kg KG ^a | Humaninsulin^b: 9.607 IE-48.910 IE |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <i>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</i> | | | | |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin | 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 | 365 | Humaninsulin: 0,7-2,0 IE/kg KG ^a | Humaninsulin^b: 9.607 IE-48.910 IE |
| | | 365 | Metformin: 500 mg-2.000 mg | Metformin: 182.500 mg-730.000 mg |
| Liraglutid ^c | | 365 | Liraglutid: 1,2 mg-1,8 mg | Liraglutid: 438 mg-657 mg |
| + Metformin | | 365 | Metformin: 500 mg-2.000 mg | Metformin: 182.500 mg-730.000 mg |
| Eskalation der Humaninsulintherapie: Eskalation der Insulintherapie (CT) ^d | | 365 | Humaninsulin: 0,7-2,0 IE/kg KG ^a <i>Im Falle einer Dosisescalation: Mehrverbrauch ggü. der CT um bis zu 1,3 IE</i> | Humaninsulin^{b,d}: 9.607 IE-48.910 IE <i>Im Falle einer Dosisescalation: Mehrverbrauch ggü. der CT um bis zu 31.792 IE</i> |
| Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <ul style="list-style-type: none"> Humaninsulin (Bolusinsulin) | | 365 | Bolusinsulin: 0,28-1,2 IE /kg KG ^e | Bolusinsulin^b: 3.843-29.346 IE |
| <ul style="list-style-type: none"> Humaninsulin (Basalinsulin) | | 365 | Basalinsulin: 0,28-1,2 IE/kg KG ^e | Basalinsulin^b: 3.843-29.346 IE |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|----------------------------------|---|
| <p>a: Laut WHO-Definition sind Jugendliche von 10-19 Jahren im Übergang zum Erwachsenenalter [8]. Zur Dosierung von Insulin bei Kindern wurde die Leitlinie der ISPAD [7] herangezogen. Diese sieht für die Zielpopulation einen Insulinbedarf zwischen 0,7-2,0 IE Insulin pro Kilogramm Körpergewicht. [7].</p> <p>b: Für die Berechnung des Jahresverbrauches pro Patient wird das Durchschnittsgewicht von Jungen und Mädchen im Alter von 10-17 Jahren von 37,6 kg bis 67,0 kg berücksichtigt [9].</p> <p>c: Es wird von der Erhaltungsdosis unter Vernachlässigung der Aufitrierung ausgegangen.</p> <p>d: 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, falls in der Dosiseskalation noch Spielraum vorhanden ist, 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.</p> <p>e: Für eine ICT werden NPH-Insulin und Bolusinsulin angewendet. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40-60% des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeit-abhängiges Bolusinsulin gedeckt. Die Spannen Bolusinsulin und Basal-Insulin sollen addiert in den Zielbereich von 0,7 IE/kg KG-2,0 IE/kg KG gelangen [10].</p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); IE: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus, WHO: World Health Organization</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch der jeweiligen Substanz ergeben sich für Jardiance[®], Liraglutid (Victoza[®]) sowie für Metformin aus der jeweiligen Fachinformation [1, 4, 6].

Zur Dosierung von Insulin bei Kindern wurde die Leitlinie der ISPAD [7] herangezogen. Diese sieht für die Zielpopulation einen Insulinbedarf zwischen 0,7-2,0 IE Insulin pro Kilogramm Körpergewicht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

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

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Empagliflozin | Empagliflozin: 10 mg, 100 FTA: 244,35 € 25 mg, 100 FTA: 192,64 € | Empagliflozin: 10 mg, 100 FTA: 220,23 € 25 mg, 100 FTA: 173,43 € |
| + Metformin | Metformin: 1.000 mg, 180 FTA: 19,11 € | Metformin: 1.000 mg, 180 FTA: 17,11 € |
| Empagliflozin | Empagliflozin: 10 mg, 100 FTA: 244,35 € 25 mg, 100 FTA: 192,64 € | Empagliflozin: 10 mg, 100 FTA: 220,23 € 25 mg, 100 FTA: 173,43 € |
| + Humaninsulin | Mischinsulin: 3.000 IE, 10x3 ml: 89,94 € | Mischinsulin : 3.000 IE, 10x3 ml: 87,94 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| <i>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</i> | | |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) | Mischinsulin: 3.000IE, 10x3 ml: 89,94 € | Humaninsulin: 3.000IE, 10x3 ml: 87,94 € |
| + Metformin | Metformin: 1.000 mg, 180 FTA: 19,11 € | Metformin: 1.000 mg, 180 FTA: 17,11 € |
| Liraglutid | Liraglutid: 10*3 ml à 18 mg ILO: 660,82 € | Liraglutid: 10*3 ml à 18 mg ILO: 597,17 € |
| + Metformin | Metformin: 1.000 mg, 180 FTA: 19,11 € | Metformin: 1.000 mg, 180 FTA: 17,11 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|--|
| Eskalation der Humaninsulintherapie: Eskalation der Insulintherapie (CT) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basalinsulin) | <p style="text-align: center;">Mischinsulin: 3.000 IE, 10x3 ml: 89,94 €</p> <p style="text-align: center;">Humaninsulin (Bolus): 3.000 IE, 10x3 ml: 89,94 €</p> <p style="text-align: center;">Humaninsulin (Basal): 3.000 IE, 10x3 ml: 89,94 €</p> | <p style="text-align: center;">Mischinsulin: 3.000 IE, 10x3 ml: 87,94 €</p> <p style="text-align: center;">Humaninsulin (Bolus): 3.000 IE, 10x3 ml: 87,94 €</p> <p style="text-align: center;">Humaninsulin (Basal): 3.000 IE, 10x3 ml: 87,94 €</p> |
| CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); FTA: Filmtablette; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); IE: Internationale Einheit; ILO: Injektionslösung; mg: Milligramm; ml: Milliliter | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-10 wurde durch einen Abgleich mit der Lauer-Taxe zum Stichtag 15.10.2023 erstellt: Es wurden – sofern vorhanden – die Festbeträge der Wirkstoffe in der jeweiligen Dosierung gewählt. Bei Arzneimitteln, die nicht an einen Festbetrag gebunden sind, wurde der Apothekenabgabepreis zu Grunde gelegt. Von diesen Preisen wurde der GKV-relevante Preis entsprechend den derzeit gültigen Gesetzen und Bestimmungen berechnet. Sämtliche zum Stichtag in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Rabatte wurden somit berücksichtigt. Eine beispielhafte Rechnung für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin sowie den Kombinationspartner Metformin findet sich nachfolgend:

Tabelle 3-11: Beispielrechnung für das zu bewertende Arzneimittel Empagliflozin sowie den Kombinationspartner Metformin

| | Empagliflozin^a 100 FTA à 10 mg | Metformin^b FB 180 FTA à 1.000 mg |
|---|---|---|
| AVP bzw. Festbetrag | 244,35 € | 19,11 € |
| Rabatt FB-freie AM^c | -22,12 € | - |
| Rabatt wirkstoffgleiche AM^c | - | - |
| Preismoratoriumsrabatt | - | - |
| Impfstoffrabatt | - | - |
| Pflichtrabatt Apotheke | -2,00 € | -2,00 € |
| Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | 220,23 € | 17,11 € |
| a: Jardiance® 10 mg, 100 FTA, PZN 10262072 b: Metformin Hexal 1.000 mg, 180 FTA, PZN 02937550 c: Berechnet, sofern der jeweilige Rabatt des zugrunde gelegten Präparats nicht abgelöst bzw. nach § 130a (3b) auf Null vermindert ist. AM: Arzneimittel; AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; FTA: Filmtabletten; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer | | |

Sofern Arzneimittel einer Festbetragsgruppe nach § 35 des SGB V zugeordnet sind, wird für die Kostenberechnung der Festbetrag herangezogen.

Ist ein Wirkstoff keiner Festbetragsgruppe zugeordnet, so werden die Preise der Lauer-Taxe, Stand 15.10.2023, entnommen und das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel für die Kostenberechnung berücksichtigt.

Wenn für ein Präparat mehrere Packungsgrößen zur Auswahl stehen, wird die wirtschaftlichste Packungsgröße der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Alle Berechnungsschritte können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden [11].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Empagliflozin + Metformin | 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 | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Empagliflozin + Humaninsulin | | Blutzuckermessgerät | 1 Messgerät ^a | 0,5 |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 1-2/Tag | 365-730 |
| | | Blutzuckerteststreifen | 1-3/Tag | 365-1.095 |
| | Stechhilfe | 1 Stechhilfe ^b | 0,5 | |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|---|
| | Blutzuckerkontrolle erreicht haben | Lanzetten | 1-3/Tag | 365-1.095 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <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 | | Einmalnadeln zur Applikation von Liraglutid | 1/Tag | 365 |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin | | Blutzuckermessgerät | 1 Messgerät ^a | 0,5 |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 1-2/Tag | 365-730 |
| | | Blutzuckerteststreifen | 1-3/Tag | 365 -1.095 |
| | | Stechhilfe | 1 Stechhilfe ^b | 0,5 |
| | | Lanzetten | 1-3/Tag | 365-1.095 |
| Eskalation der Humaninsulintherapie: a) Eskalation der Insulintherapie (CT) | | Blutzuckermessgerät | 1 Messgerät ^a | 0,5 |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 1-2/Tag | 365-730 |
| | | Blutzuckerteststreifen | 1-3/Tag | 365-1.095 |
| | | Stechhilfe | 1 Stechhilfe ^b | 0,5 |
| | | Lanzetten | 1-3/Tag | 365-1.095 |
| b) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basalinsulin) | | Blutzuckermessgerät | 1 Messgerät ^a | 0,5 |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 4-5/Tag | 1.460-1.825 |
| | | Blutzuckerteststreifen | 4-6/Tag | 1.460-2.190 |
| | Stechhilfe | 1 Stechhilfe ^b | 0,5 | |
| | Lanzetten | 4-6/Tag | 1.460-2.190 | |
| <p>a: Es wird davon ausgegangen, dass das Blutzuckermessgerät nutzungsbedingt alle zwei Jahre ausgetauscht werden muss.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass die Stechhilfe nutzungsbedingt alle zwei Jahre ausgetauscht werden muss.</p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden zusätzliche GKV-Leistungen insofern berücksichtigt, wenn diese in direktem Zusammenhang mit der Applikation des zu bewertenden Arzneimittels und/oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie auftreten. Routineuntersuchungen sowie ärztliche Behandlungskosten werden gemäß der Bewertungspraxis nicht berücksichtigt [12, 13].

Zu bewertendes Arzneimittel:

Für Empagliflozin als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin fallen keine zusätzlichen Leistungen an, die zu berücksichtigen sind.

Für die Behandlung mit einer Insulintherapie ist bei jeder Applikation von Humaninsulin nach Fachinformation [5] angewiesen, eine neue Nadel zu verwenden. Des Weiteren wird ein Blutzuckermessgerät sowie eine Stechhilfe benötigt. Durch den häufigen Gebrauch wird eine Nutzungsdauer von jeweils zwei Jahren angenommen. Die Blutzuckermessung selbst benötigt Lanzetten sowie Blutzuckerteststreifen. Die Angaben zur Häufigkeit wurden aus vorangegangenen G-BA Bewertungsverfahren übernommen [3, 13, 14].

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin:

Analog zur Humaninsulintherapie bei dem zu bewertenden Arzneimittel werden die gleichen zusätzlichen Leistungen berücksichtigt.

Metformin:

Es fallen keine Kosten an, die gemäß G-BA Vorgaben zu berücksichtigen sind [4].

Liraglutid:

Es fallen Kosten für Einmalnadeln zur Applikation von Liraglutid an. Nach Fachinformation sind Einmalnadeln bis zu einer Länge von 8 mm mit einem minimalen Außendurchmesser von 32G zu benutzen, der Pen wurde für NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Nadeln entwickelt [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Einmalnadeln zur Applikation von Liraglutid ^a | 0,21 € |
| Blutzuckermessgerät ^b | 17,85 € |
| Einmalnadeln zur Applikation von Insulin ^c | 0,25 € |
| Blutzuckerteststreifen ^d | 0,51 € |
| Stechhilfe ^e | 6,71 € |
| Lanzetten ^f | 0,11 € |

a: NOVOFINE 6 mm Kanülen 32G, 100St., PZN 17 386 587, Abrechnungsbetrag: 20,92 €
b: MEDPRO mini Blutzucker Messsystem, 1 St., PZN 09 233 272, Abrechnungsbetrag: 17,85 €
c: NOVOFINE 6 Kanülen 0,25x6 mm 31G, 100 St., PZN 06 567 84, Abrechnungsbetrag: 24,50 €
d: MEDPRO Maxi & mini Blutzucker-Teststreifen, 2x25 St., PZN 09 300 005, Abrechnungsbetrag: 25,53 €
e: GLUCOCHECK Stechhilfe, 1 St, PZN 07 543 531, Abrechnungsbetrag 6,71 €
f: GLUCOCHECK Lanzetten Universal, 200St., PZN 12 747 690, Abrechnungsbetrag 21,99 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mm: Millimeter; PZN: Pharmazentralnummer; St.: Stück

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

Bei der Herleitung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurde wie folgt vorgegangen:

Zunächst wurden die notwendigen GKV-Leistungen nach Fachinformation hergeleitet. Es wurden Hilfsmittel zur Insulintherapie sowie zur Applikation von Liraglutid identifiziert.

Die jeweiligen Hilfsmittel wurden über die Lauer-Taxe kostenseitig quantifiziert, indem zunächst ein geeignetes Hilfsmittel identifiziert wurde. Es wurde unter Berücksichtigung der Kompatibilität der Hilfsmittel jeweils das kostengünstigste Hilfsmittel ausgewählt.

Zur Quantifizierung der Kosten zu Lasten der GKV wurde das jeweilige Hilfsmittel mit den Vertragspreisen der Krankenkassen abgeglichen. Dadurch wird sichergestellt, dass (i) eine Verordnungsfähigkeit vorliegt und (ii) die Belastung der GKV korrekt wiedergegeben ist.

Es wurde bei den vereinbarten Vertragspreisen jeweils auf die Arzneimittellieferverträge der Techniker Krankenkasse (TK) abgestellt (nach Lauer-Taxe, Stand 15.10.2023). Diese Verträge wurde gewählt angesehen, da (i) eine bundesweite Versorgung reflektiert wird und (ii) mit etwa zwölf Millionen Versicherten [15] ein als repräsentativ anzusehender Anteil der GKV-Versicherten gegeben ist. Somit werden die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten durch die notwendigen Hilfsmittel reflektiert.

Die Herleitung aller Kosten ist zusätzlich der beigefügten Excel zu entnehmen [11].

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Empagliflozin + Metformin | 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 | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Empagliflozin + Humaninsulin | | Summe: | -, -€ |
| | | Blutzuckermessgerät | 8,93 € |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 91,25 €-182,50 € |
| | | Blutzuckerteststreifen | 186,15 €-558,45 € |
| | | Stechhilfe | 3,36 € |
| | | Lanzetten | 40,15 €-120,45 € |
| | | Summe: | 329,84 €-873,69 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| <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 | | Einmalnadeln zur Applikation von Liraglutid | 76,65 € |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin | | Summe: | 76,65 € |
| | | Blutzuckermessgerät | 8,93 € |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 91,25 €-182,50 € |
| | | Blutzuckerteststreifen | 186,15 €-558,45 € |
| | | Stechhilfe | 3,36 € |
| | | Lanzetten | 40,15 €-120,45 € |
| | | Summe: | 329,84 €-873,69 € |
| | | | Blutzuckermessgerät |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| Eskalation der Humaninsulintherapie: a) Eskalation der Insulintherapie (CT) | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 91,25 €-182,50 € |
| | | Blutzuckerteststreifen | 186,15 €-558,45 € |
| | | Stechhilfe | 3,36 € |
| | | Lanzetten | 40,15 €-120,45 € |
| | | Summe: | 329,84 €-873,69 € |
| b) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basalinsulin) | | Blutzuckermessgerät | 8,93 € |
| | | Einmalnadeln zur Applikation von Insulin | 365,00 €-456,25 € |
| | | Blutzuckerteststreifen | 744,60 €-1.116,90 € |
| | | Stechhilfe | 3,36 € |
| | | Lanzetten | 160,60 €-240,90 € |
| | | Summe: | 1.282,49 €-1.826,34 € |
| CT: Konventionelle Therapie (Conventional Insulin Therapy); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy); T2DM: Typ-2-Diabetes-mellitus | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Empagliflozin + Metformin | 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 | Empagliflozin: 633,02 €- 803,84 € Metformin: 17,35 €-69,39 € | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | 650,37 €- 873,23 € |
| Empagliflozin + Humaninsulin | | Empagliflozin: 633,02 €- 803,84 € Humaninsulin: 281,74 €- 1.434,37 € | 329,84 €- 873,69 € | Nicht zutreffend | 1.244,60 €- 3.111,90 € |

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|---|---|--|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</i> | | | | | |
| Liraglutid + Metformin | 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: 1.453,11 €- 2.179,67 € Metformin: 17,35 €-69,39 € | 76,65 € | Nicht zutreffend | 1.547,11 €- 2.325,71 € |
| Humaninsulin (Konventionelle Therapie [CT], Mischinsulin) + Metformin | | Humaninsulin: 281,74 €- 1.434,37 € Metformin: 17,35 €-69,39 € | 329,84 €- 873,69 € | Nicht zutreffend | 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 €^a</i> | 329,84 €- 873,69 € | Nicht zutreffend | 611,58 €- 2.308,06 € <i>Im Falle einer Dosis Eskalation ggü. der CT: Kostensteigerung der Untergrenze um bis zu 932,34 €^a</i> |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|--|---|--|--|
| b) Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin (Bolusinsulin) • Humaninsulin (Basalinsulin) | | Basalinsulin/ Bolusinsulin 281,74 €- 1.434,37 € | 1.282,49 €- 1.826,34 € | Nicht zutreffend | 1.564,23 €- 3.260,71 € |
| <p>a: 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> | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unter Abschnitt 3.2.2 wurde bereits der therapeutische Bedarf beschrieben. Der relativ hohe Anteil an Patienten, die trotz unzureichend kontrolliertem Blutzucker nicht auf eine

Insulintherapie wechseln (vgl. Abschnitt 3.2.2), lässt darauf schließen, dass sich der Versorgungsanteil der neuen, oralen Therapieoptionen stetig erhöht. Dies findet in dem durch die Größe der Patientenpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.5) limitierten Rahmen statt.

Therapieabbrüche

Die Rate der Therapieabbrüche unter der Behandlung mit Empagliflozin ist gering und hat sich in der zulassungsbegründenden Studie nicht vom Vergleichsarm unterschieden.

Patientenpräferenzen

Wie unter 3.2.2 beschrieben, werden oral einnehmbare Therapieoptionen präferiert.

Kontraindikationen

Die Fachinformation [1] nennt als Gegenanzeige der Behandlung mit Empagliflozin Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats.

Unterscheidung nach ambulanten oder stationärem Einsatz

Die Therapie des T2DM findet vorwiegend im ambulanten Bereich statt. Der Umsatzanteil wird fast ausschließlich im ambulanten Bereich erwartet.

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

Es ist künftig von einer Umverteilung der Versorgungsanteile von injektabilen Darreichungsformen zu oral applizierbaren Therapien auszugehen (siehe Abschnitt 3.2.2).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, \geq 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6172/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, \geq 10 Jahre). Vom 21. September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9781/2023-09-21_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-918_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
4. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation. Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg. Filmtabletten. Stand: September 2022; 2022.
5. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. Actraphane®. Stand: September 2020; 2020.
6. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli 2023; 2023.
7. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1277–96. doi: 10.1111/pedi.13442.

8. World Health Organization. Adolescent health; 2023. Verfügbar unter: https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1, aufgerufen am 13.10.2023.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2023. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=, aufgerufen am 20.10.2023.
10. AstraZeneca. Modul 3A - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen Dapagliflozin (Forxiga[®] 5 mg/10 mg Filmtabletten) Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5336/2021_12_10_Modul3A_Dapagliflozin.pdf, aufgerufen am 20.10.2023.
11. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet). Vom 20. August 2015; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3319/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre); 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8577/2022-06-16_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-760_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 15. April 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf, aufgerufen am 13.10.2023.
15. Techniker Krankenkasse. Unternehmensdaten; 2023. Verfügbar unter: <https://www.tk.de/presse/tk-unternehmensdaten-2051018?tkcm=aaus>, aufgerufen am 19.10.2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Jardiance® entnommen [1].

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 Tageshöchstdosis 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.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² beträgt die tägliche Dosis Empagliflozin 10 mg.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die blutzuckersenkende Wirkung von Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wahrscheinlich aus. Daher sollte ab einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m², sofern erforderlich, eine zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten für Kinder mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² und Kinder unter 10 Jahren vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht bekannt. Es liegen keine Daten vor.

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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Empagliflozin sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden (siehe „Ketoazidose“ in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ketoazidose

Fälle von Ketoazidose, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Fälle, wurden bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Empagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine Ketoazidose mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Empagliflozin auftritt, ist nicht bekannt. Obwohl das Auftreten einer Ketoazidose bei Patienten ohne Diabetes mellitus weniger wahrscheinlich ist, wurde auch bei diesen Patienten über Fälle berichtet.

Das Risiko einer Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Ketoazidose besteht oder eine Ketoazidose diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen.

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Empagliflozin kann erneut aufgenommen werden, wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer Ketoazidose bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine Ketoazidose entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte Jardiance nicht angewendet werden. Daten von Patienten mit Typ-1-Diabetes aus einem klinischen Studienprogramm zeigten eine Zunahme von Ketoazidose, die häufig bei Patienten beobachtet wurde, die 10 mg und 25 mg Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin anstelle von Placebo erhielten.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin bei Patienten mit einer eGFR < 20 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² beträgt die tägliche Dosis Empagliflozin 10 mg (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die blutzuckersenkende Wirkung von Empagliflozin hängt von der Nierenfunktion ab und ist bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² vermindert und bleibt bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wahrscheinlich aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Überwachung der Nierenfunktion

Die Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

- Vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation),
- Vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Empagliflozin zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

Ältere Patienten

Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Komplizierte Harnwegsinfektionen

Für mit Empagliflozin behandelte Patienten wurden Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Es wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten mit Diabetes mellitus gemeldet, die SGLT-2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes

und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineums gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Jardiance abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Leberschädigung

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung berichtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.

Erhöhter Hämatokrit

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Chronische Niereninsuffizienz

Patienten mit Albuminurie könnten einen größeren Nutzen von der Behandlung mit Empagliflozin haben.

Infiltrative Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie

Patienten mit infiltrativer Erkrankung oder Takotsubo-Kardiomyopathie wurden nicht spezifisch untersucht. Die Wirksamkeit bei diesen Patienten ist daher nicht erwiesen.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Jardiance fallen Urintests auf Glucose bei mit Jardiance behandelten Patienten positiv aus.

Beeinflussung des 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)-Tests

Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle mittels 1,5-AG-Test wird nicht empfohlen, da die ermittelten 1,5-AG-Werte bei Patienten, die SGLT-2-Hemmer einnehmen, bei der Bewertung der Blutzuckerkontrolle unzuverlässig sind. Es wird geraten, andere Methoden zur Überwachung der Blutzuckerkontrolle zu verwenden.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Pharmakodynamische Wechselwirkungen******Diuretika***

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Insulin und Insulin-Sekretagoga

Insulin und Insulin-Sekretagoga, wie z. B. Sulfonylharnstoffe, können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Empagliflozin muss daher unter Umständen die Dosierung des Insulins oder Insulin-Sekretagogums reduziert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin***

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 und UGT2B7 erfolgt. Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 beim Menschen, jedoch nicht von OAT1 und OCT2. Empagliflozin ist ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP).

Die gleichzeitige Anwendung von Empagliflozin mit Probenecid, einem Inhibitor von UGT-Enzymen und OAT3, führte zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Empagliflozin um 26% und zu einer Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 53%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Wirkung einer Induktion von UGT (z. B. Induktion durch Rifampicin oder Phenytoin) auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Behandlung mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen wird nicht empfohlen, da das potenzielle Risiko einer verminderten Wirksamkeit besteht. Wenn ein Induktor dieser UGT-Enzyme gleichzeitig angewendet werden muss, ist die Überwachung der Blutzuckerkontrolle zur Bewertung des Ansprechens auf Jardiance angezeigt.

Eine Interaktionsstudie mit Gemfibrozil, einem In-vitro-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C_{\max} von Empagliflozin nach gleichzeitiger Anwendung um 15% und die AUC um 59% erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Hemmung von OATP1B1/1B3-Transportern durch gleichzeitige Anwendung von Rifampicin führte zu einem Anstieg der C_{\max} von Empagliflozin um 75% und zu einem Anstieg der AUC von Empagliflozin um 35%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Die Exposition gegenüber Empagliflozin war mit oder ohne eine gleichzeitige Anwendung von Verapamil, einem P-gp-Inhibitor, ähnlich; dies zeigt, dass die Hemmung von P-gp keinen klinisch relevanten Effekt auf Empagliflozin hat.

Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.

Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel

Empagliflozin kann die renale Lithiumausscheidung erhöhen und den Lithiumspiegel im Blut senken. Die Serumkonzentration von Lithium sollte nach Beginn der Behandlung mit Empagliflozin und bei Dosisänderungen häufiger kontrolliert werden. Zur Überwachung der Serumkonzentration von Lithium ist der Patient an den Arzt, der das Lithium verschrieben hat, zu verweisen.

Basierend auf in-vitro-Studien bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 oder UGT2B7 werden durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450- und UGT-Isoenzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen.

In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf In-vitro-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6% und zu einer Erhöhung der C_{\max} um 14%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Empagliflozin hemmt in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen in vitro keinen der Aufnahme-Transporter beim Menschen wie OAT3, OATP1B1 und OATP1B3. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten dieser Aufnahme-Transporter als unwahrscheinlich angesehen.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Jardiance soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Jardiance zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jardiance hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Jardiance in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.

Überdosierung

Symptome

In kontrollierten klinischen Studien zeigte sich mit Einzeldosen von bis zu 800 mg Empagliflozin bei gesunden Probanden und mit täglicher Anwendung mehrfacher Dosen von bis zu 100 mg Empagliflozin bei Patienten mit Typ 2-Diabetes keine Toxizität. Empagliflozin

erhöhte die Glucoseausscheidung im Urin und führte dadurch zu einer Zunahme des Urinvolumens. Die beobachtete Zunahme des Urinvolumens war nicht dosisabhängig und ist klinisch nicht relevant. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen mit Dosen über 800 mg vor.

Behandlung

Bei einer Überdosierung sollte eine auf den klinischen Zustand des Patienten abgestimmte Behandlung eingeleitet werden. Ob Empagliflozin durch Hämodialyse entfernt werden kann, wurde nicht untersucht.

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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex II B des EPAR – Produktinformation gibt hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch von Jardiance[®] an, dass das Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Annex II C des EPAR – Produktinformation führt als sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus, dass regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR) einzureichen sind:

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [2].

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.

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

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

Ein Annex IV des EPAR – Produktinformation wurde im vorliegenden Zulassungsverfahren nicht erstellt.

In Annex II D des EPAR – Produktinformation [2] wird hinsichtlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels auf den Risk-Management-Plan (RMP) verwiesen [3]. Die Maßnahmen zur Risikominimierung, werden zusammenfassend im EPAR – RMP Summary veröffentlicht. Die beschriebenen Maßnahmen werden in Abschnitt 3.4.4 dargestellt.

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.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Empagliflozin sieht der Risk-Management-Plan (RMP) Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation [1]. Tabelle 3-16 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigen identifizierten und potenziellen Risiken zusammen:

Tabelle 3-16: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|--|---|---|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Komplizierte Harnwegsinfektionen | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und 4.8, in der Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a |
| Genitalinfektionen | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten</i> |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|--|---|--|
| | Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.8, in der Gebrauchsinformation Abschnitt 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a |
| Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignissen mit atypischem Erscheinungsbild | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und 4.8, in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> Formular zur Nachverfolgung unerwünschter Ereignisse zur Datenerfassung von Patienten mit Diabetischer Ketoazidose <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a |
| Wichtige potenzielle Risiken | | |
| Maligne Erkrankungen des Harnwegs | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.97 ^b |
| Leberschädigung | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> keine <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.96 ^a |
| Amputationsrisiko | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4. in Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> Formular zur Nachverfolgung unerwünschter Ereignisse zur |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung | Pharmakovigilanz-Aktivitäten |
|---|--|--|
| | | Datenerfassung von Patienten mit Amputationsrisiko <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> PASS 1245.0137° |
| Pankreatitis | <i>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</i> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <i>Zusätzliche Maßnahmen:</i> keine | <i>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen:</i> Formular zur Nachverfolgung unerwünschter Ereignisse zur Datenerfassung von Patienten mit Pankreatitis <i>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</i> keine |
| Quelle: [3] a: Finaler Report 31.12.2022 b: Finaler Report 30.06.2022 c: Finaler Report 31.03.2023 | | |

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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation bzw. der EPAR – Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan von Jardiance[®] entnommen. Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance[®] Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.
2. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EPAR - Produktinformation. Jardiance. Stand: Dezember 2023.
3. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. EU Risk Management Plan for Jardiance (empagliflozin). Version 21.0; 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Gemäß gültiger Fachinformation (Stand Dezember 2023) [1] sind keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels erforderlich. Es ergeben sich folglich keine verpflichtenden Leistungen.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation. Jardiance® Filmtabletten. Stand: Dezember 2023; 2023.