

Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-142

Version: 1.0

Stand: 25.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1748

DOI: 10.60584/A23-142

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2023

Interne Projektnummer

A23-142

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-142>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-142>.

Schlagwörter

Empagliflozin, Diabetes Mellitus – Typ 2, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03429543

Keywords

Empagliflozin, Diabetes Mellitus – Type 2, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03429543

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Diabetes Föderation e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Diabetes Föderation e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Erika Baumbach
- Katharina Frangen
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Empagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Kinder 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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur	I.21
I Anhang A Suchstrategien.....	I.23
I Anhang B Beschreibung der Studie DINAMO.....	I.24
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.26

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin	I.6
Tabelle 3: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin	I.11
Tabelle 5: Empagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin vs. Placebo	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin vs. Placebo)	I.25

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes (%) von Studienbeginn zu Woche 26 (Studie DINAMO)	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin als Ergänzung zu Diät und Bewegung entweder als Monotherapie bei Metformin-unverträglichkeit oder zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Humaninsulin ▪ Metformin + Liraglutid ▪ eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p>a. als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie (oder eines unzureichenden Therapieschemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und / oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; ICT: intensivierte Insulintherapie</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM.

Der pU schließt zur Ableitung eines Zusatznutzens die Studie DINAMO ein. Diese Studie ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie DINAMO

Bei der Studie DINAMO handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykierten Hämoglobin(HbA1c)-Wert $\geq 6,5\%$ und $\leq 10,5\%$, die zum Zeitpunkt des Screenings seit ≥ 8 Wochen mit T2DM diagnostiziert waren. Antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis bestanden haben. Insgesamt wurden 158 Patientinnen und Patienten in die Studie DINAMO eingeschlossen. Nach dem Screening wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 2-wöchigen Run-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt. Anschließend wurden 52 Patientinnen und Patienten in den Empagliflozin-Arm, 53 Patientinnen und Patienten in den Linagliptin-Arm und 53 Patientinnen und Patienten in den Placeboarm randomisiert.

Alle Patientinnen und Patienten im Empagliflozin-Arm erhielten zunächst 10 mg Empagliflozin 1-mal täglich. Patientinnen und Patienten, deren HbA1c-Wert an Woche 14 nicht unter 7,0 % lag, wurden erneut 1:1 randomisiert und erhielten entweder weiterhin 10 mg Empagliflozin oder 25 mg Empagliflozin 1-mal täglich. Dies betraf 24 der 53 Patientinnen und Patienten im Empagliflozin-Arm. Von diesen erhielten 11 Patientinnen und Patienten weiterhin 10 mg/Tag und 13 erhielten 25 mg/Tag. Bei den Patientinnen und Patienten, die trotz Nichtansprechens auf die initiale Dosis von 10 mg diese nach Randomisierung weiter erhielten, kann demzufolge eine Unterversorgung vorliegen.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten neben der Studienmedikation ihre Hintergrundtherapie aus Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin weiter. Die Dosierungen

sollten dabei, soweit medizinisch angemessen, möglichst unverändert bleiben. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Prüferinnen und Prüfer gehalten waren, die Gesamtinsulindosis zu Studienbeginn an den tatsächlichen Bedarf der Patientinnen und Patienten anzupassen, wobei offenbar eine Reduktion der Insulin-Dosis angestrebt wurde. Adjustierungen der Insulin-Dosis zur Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien waren im weiteren Studienverlauf jedoch möglich. Umstellungen auf einen anderen Insulintyp, einen anderen Insulinhersteller oder ein Wechsel des Insulinpens sollten dabei aber vermieden werden. Darüber hinaus war der Einsatz von Insulin (oder eine Dosiserhöhung in der bestehenden Insulintherapie) und / oder Metformin als Notfallmedikation erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 26. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie DINAMO nicht umgesetzt

Die in der Studie DINAMO durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen entspricht für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Gründe hierfür lauten wie folgt:

Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Diese ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0 % aufwiesen ist zudem davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). Die antidiabetische Hintergrundtherapie sollte während der Studie jedoch möglichst unverändert bleiben. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, ob zu Studienbeginn eine Anpassung der antidiabetischen Medikation stattgefunden hat. Anpassungen im Studienverlauf waren bei Bedarf zwar möglich, allerdings geht aus den Studienunterlagen hervor, dass bis Woche 26 lediglich jeweils 3 Patientinnen und Patienten im Empagliflozin- und Placeboarm (5,7 % bzw. 5,8 %) eine neue antidiabetische Therapie aufgenommen haben. Darüber hinaus erhielten bis Woche 26 6 Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe (11,3 %) mindestens eine Notfallmedikation (Einsatz von Insulin [oder eine Dosiserhöhung in der bestehenden Insulintherapie] und / oder Metformin als Notfallmedikation bei bestimmten Kriterien, z. B. Vorliegen einer symptomatischen akuten metabolischen Dekompensation). Die Möglichkeit einer Notfallmedikation mittels Insulin und / oder Metformin entspricht allerdings keiner leitlinienkonformen Therapieoptimierung und nicht der geforderten

patientenindividuellen Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn.

Evidenztransfer des pU nicht verwertbar

Der pU gibt an, Ergebnisse der erwachsenen Population mit T2DM auf die pädiatrische Population übertragen zu wollen. Er will mit dem Evidenztransfer zeigen, dass die bei Erwachsenen unter Behandlung mit Empagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte auf Kinder und Jugendliche übertragbar seien. Dies sei aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der damit verbundenen langen Krankheitsverläufe von Bedeutung.

Bezüglich des klinischen Ansprechens bei Erwachsenen nennt der pU die Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY als Quellstudien für einen Evidenztransfer. Ergebnisse aus diesen Studien können jedoch nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragen werden, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen besteht. In der Studie EMPA-REG OUTCOME wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM behandelt, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen. In die Studie EMPA-KIDNEY wurden dagegen gar keine Patientinnen und Patienten mit T2DM eingeschlossen, da die Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Empagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz diente.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unkontrolliertem T2DM vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Empagliflozin^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Humaninsulin ▪ Metformin + Liraglutid eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie (oder eines unzureichenden Therapieschemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und / oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin als Ergänzung zu Diät und Bewegung entweder als Monotherapie bei Metformin-unverträglichkeit oder zusätzlich zu anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit nicht ausreichend behandeltem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Humaninsulin ▪ Metformin + Liraglutid ▪ eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
<p>a. als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie (oder eines unzureichenden Therapieschemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und / oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>CT: konventionelle Insulintherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; ICT: intensivierte Insulintherapie</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Empagliflozin (Stand zum 05.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Empagliflozin (letzte Suche am 04.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Empagliflozin (letzte Suche am 05.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Empagliflozin (letzte Suche am 19.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Empagliflozin (letzte Suche am 17.01.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit T2DM.

Der pU schließt zur Ableitung eines Zusatznutzens die Studie DINAMO [2-5] ein (zu Studien- und Interventionscharakteristika siehe I Anhang B). Darüber hinaus zieht der pU ergänzend einen Evidenztransfer aus den Studien EMPA-REG-OUTCOME [6] und EMPA-KIDNEY [7] heran. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Weder die Studie DINAMO noch der vom pU ergänzend vorgelegte Evidenztransfer eignen sich für die vorliegende Nutzenbewertung. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie DINAMO

Bei der vom pU vorgelegten Studie DINAMO handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykiertem Hämoglobin (HbA1c)-Wert $\geq 6,5\%$ und $\leq 10,5\%$, die zum Zeitpunkt des Screenings seit ≥ 8 Wochen mit T2DM diagnostiziert waren. Antidiabetische Behandlung mit Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin musste gemäß Einschlusskriterien ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformin-Dosis bei ≥ 1000 mg liegen musste.

Die Studie umfasste außerdem die Substudie DINAMO Mono, in die jedoch nur therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Sie wird daher vom pU in Modul 4A des Dossiers nicht dargestellt.

Insgesamt wurden 158 Patientinnen und Patienten in die Studie DINAMO eingeschlossen. Nach dem Screening wurden alle Patientinnen und Patienten in einer 2-wöchigen Run-In-Phase mit Placebo zusätzlich zu Diät, Bewegung und der bestehenden stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin behandelt. Anschließend wurden 52 Patientinnen und Patienten in den Empagliflozin-Arm, 53 Patientinnen und Patienten in den Linagliptin-Arm und 53 Patientinnen und Patienten in den Placeboarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Da Linagliptin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist, stellt der pU die Ergebnisse des Linagliptin-Arms nicht dar.

Alle Patientinnen und Patienten im Empagliflozin-Arm erhielten zunächst 10 mg Empagliflozin 1-mal täglich. Patientinnen und Patienten, deren HbA1c-Wert an Woche 14 nicht unter 7,0 % lag, wurden erneut 1:1 randomisiert und erhielten entweder weiterhin 10 mg Empagliflozin oder 25 mg Empagliflozin 1-mal täglich. Dies betraf 24 der 53 Patientinnen und Patienten im Empagliflozin-Arm. Von diesen erhielten 11 Patientinnen und Patienten weiterhin 10 mg/Tag und 13 erhielten 25 mg/Tag. In Modul 4A sind die Ergebnisse für den gepoolten Empagliflozin-Arm dargestellt, unabhängig davon, ob und zu welcher Dosis die Patientinnen und Patienten später rerandomisiert wurden. Eine Aufteilung in Subgruppen nach Empagliflozin-Dosis erfolgte in Modul 4A nicht.

Die Verabreichung von Empagliflozin in der Studie entsprach weitgehend den Vorgaben in der Fachinformation [8]. Dort wird beschrieben, dass eine Erhöhung auf 25 mg/Tag erfolgen kann, wenn die betroffenen Kinder und Jugendlichen die Anfangsdosis von 10 mg/Tag vertragen haben und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen. Eine feste zeitliche und klinische Vorgabe zur Dosiserhöhung wie in der Studie DINAMO wird in der Fachinformation nicht gemacht. Die Rerandomisierung zu Woche 14 führte allerdings dazu, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, für die möglicherweise eine Dosiserhöhung angezeigt gewesen wäre, weiterhin nur die Anfangsdosis erhielten. Laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) soll bei Jugendlichen ein HbA1c-Wert von unter 7 % angestrebt werden, individuell kann auch ein niedrigerer Zielwert sinnvoll sein [9]. Auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes (NVL) wird empfohlen, dass bei hoher Lebenserwartung und kurzer Diabetesdauer ein niedriger HbA1c-Zielwert (eher 6,5 %) angestrebt werden sollte [10]. Demzufolge kann bei den Patientinnen und Patienten, die trotz Nichtansprechens auf die initiale Dosis von 10 mg diese nach Randomisierung weiter erhielten, eine Unterversorgung vorliegen.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten neben der Studienmedikation ihre Hintergrundtherapie aus Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin weiter. Die Dosierungen

sollten dabei, soweit medizinisch angemessen, möglichst unverändert bleiben. Bei der Insulintherapie wurde eine durchschnittliche wöchentliche Schwankung von höchstens 0,1 Insulineinheiten/kg angestrebt. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Prüferärztinnen und Prüferärzte angehalten waren, die Gesamtinsulindosis zu Studienbeginn an den tatsächlichen Bedarf der Patientinnen und Patienten anzupassen, wobei laut den Studienunterlagen des pU offenbar eine Reduktion der Insulin-Dosis in Abhängigkeit von den Glukose-Werten angestrebt wurde. Adjustierungen der Insulin-Dosis zur Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien waren im weiteren Studienverlauf jedoch möglich. Umstellungen auf einen anderen Insulintyp, einen anderen Insulinhersteller oder ein Wechsel des Insulinpens sollten dabei aber vermieden werden. Darüber hinaus war der Einsatz von Insulin (oder eine Dosiserhöhung in der bestehenden Insulintherapie) und / oder Metformin als Notfallmedikation erlaubt. Voraussetzung war das Vorliegen einer symptomatischen akuten metabolischen Dekompensation und / oder wiederholt erhöhter Ketonwerte ($> 1,5$ mmol/L), eine anhaltende Hyperglykämie, oder (ab Woche 12) ein HbA1c-Wert von $\geq 9,0\%$ in 2 aufeinanderfolgenden Visiten und ein Anstieg von $\geq 1\%$ gegenüber Studienbeginn. Der Einsatz weiterer Antidiabetika außer Metformin und Insulin war in der Studie nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 26. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach 25 Wochen Behandlungsdauer wurden alle Patientinnen und Patienten im Placeboarm rerandomisiert und erhielten dann entweder 10 mg Empagliflozin, 25 mg Empagliflozin oder 5 mg Linagliptin 1-mal täglich. Sie wurden daraufhin verblindet mit dem jeweils anderen Wirkstoff verglichen. Diese Studienphase dauerte von Woche 26 bis Woche 52. Die Patientinnen und Patienten wurden danach weitere 3 Wochen ohne Studienmedikation nachbeobachtet. Der pU stellt diese Studienphase nicht dar, sämtliche Angaben in Modul 4A des Dossiers beziehen sich auf den Zeitraum bis Woche 26.

Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie DINAMO nicht umgesetzt

Die in der Studie DINAMO durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen entspricht für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Gründe hierfür lauten wie folgt:

Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Diese ist jedoch nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der G-BA weist darauf hin, dass das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des T2DM nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Da die Patientinnen und Patienten zu

Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,0 % aufwiesen ist davon auszugehen, dass entsprechend der Leitlinienempfehlungen [9,10] für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und prinzipiell auch möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin). Wie im vorhergehenden Abschnitt zum Studiendesign beschrieben, sollte die antidiabetische Hintergrundtherapie während der Studie jedoch möglichst unverändert bleiben. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, ob zu Studienbeginn eine Anpassung der antidiabetischen Medikation stattgefunden hat. Anpassungen im Studienverlauf waren bei Bedarf zwar möglich, allerdings geht aus den Studienunterlagen hervor, dass bis Woche 26 lediglich jeweils 3 Patientinnen und Patienten im Empagliflozin- und Placeboarm (5,7 % bzw. 5,8 %) eine neue antidiabetische Therapie aufgenommen haben. Darüber hinaus erhielten bis Woche 26 6 Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe (11,3 %) mindestens eine Notfallmedikation. Die Möglichkeit einer Notfallmedikation mittels Insulin und / oder Metformin nach den weiter oben beschriebenen Kriterien entspricht jedoch keiner leitlinienkonformen Therapieoptimierung und nicht der vom G-BA geforderten patientenindividuellen Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn.

Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der HbA1c-Werte gegenüber Studienbeginn im Placeboarm wider (siehe Abbildung 1).

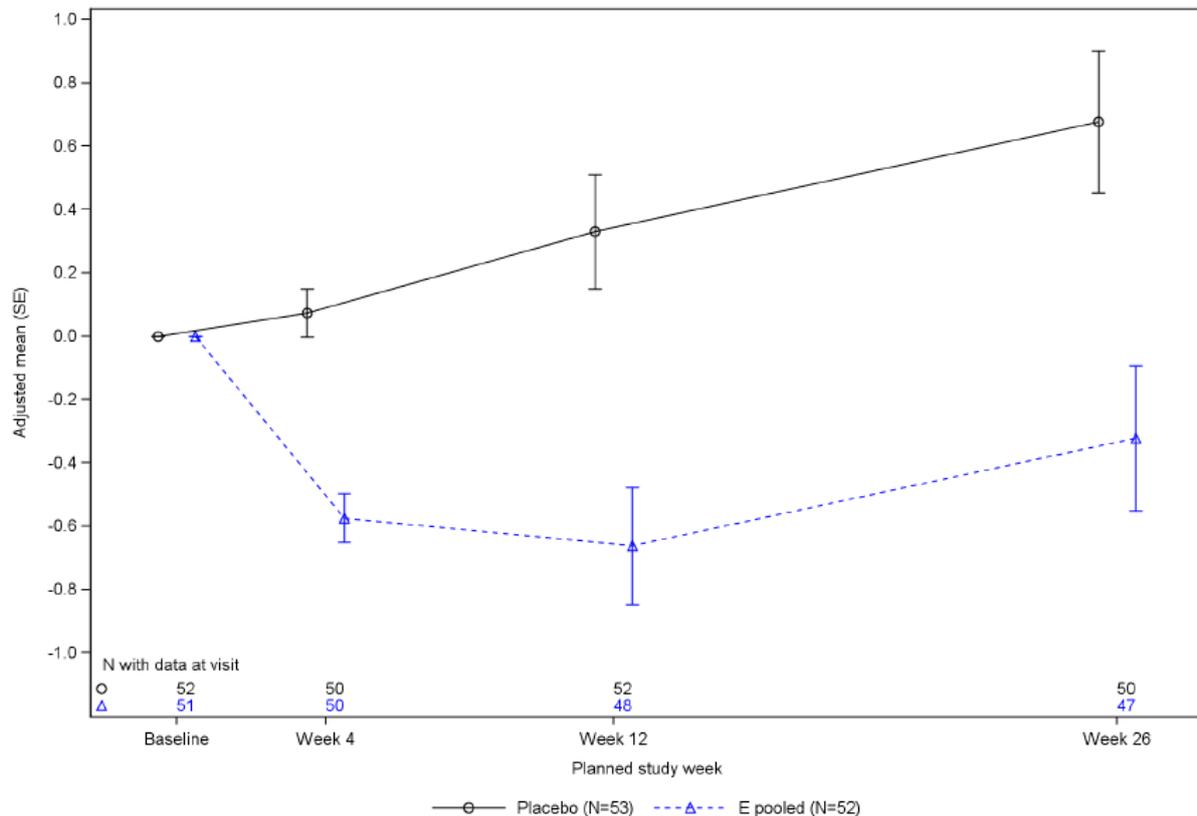


Abbildung 1: Mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes (%) von Studienbeginn zu Woche 26 (Studie DINAMO)

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die vorgelegte Studie DINAMO nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Der Vergleich von Empagliflozin erfolgte nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation bei Studienbeginn durchgeführt wurde. In der Studie wurde lediglich die bestehende antidiabetische Therapie weitestgehend ohne Anpassung fortgeführt, obwohl davon auszugehen ist, dass patientenindividuell noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestanden.

Unabhängig davon erhielt etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine Metformin-Monotherapie, die nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Aus den oben beschriebenen Gründen sind auch grundsätzlich denkbare Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die keine Metformin-Monotherapie erhielten, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY für Evidenztransfer nicht geeignet

Der pU gibt in Modul 4A des Dossiers an, Ergebnisse der erwachsenen Population mit T2DM auf die pädiatrische Population übertragen zu wollen. Er erachtet dies aufgrund der geringen

Prävalenz der Erkrankung in der pädiatrischen Population für notwendig. Der pU will mit dem Evidenztransfer zeigen, dass die bei Erwachsenen unter Behandlung mit Empagliflozin gezeigten Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Effekte auf Kinder und Jugendliche übertragbar seien. Dies sei aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und der damit verbundenen langen Krankheitsverläufe von Bedeutung.

Der pU argumentiert, ein Evidenztransfer sei möglich, da die wesentlichen Kriterien, wie sie im Reflection Paper der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zum Evidenztransfer auf pädiatrische Populationen [11] genannt sind, erfüllt seien. Zusätzlich nennt der pU als Kriterien eine identische oder vergleichbare zweckmäßige Vergleichstherapie und einen Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Diese Kriterien sind aus Sicht des pU erfüllt.

Bezüglich des klinischen Ansprechens bei Erwachsenen nennt der pU die Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY als Quellstudien für einen Evidenztransfer. Demzufolge habe Empagliflozin in der Studie EMPA-REG OUTCOME unter Anderem zu einer Reduktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse, der kardiovaskulären Mortalität und von Nephropathien gegenüber der Vergleichstherapie geführt. Für die Studie EMPA-KIDNEY führt der pU aus, dass sich dort eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression einer chronischen Niereninsuffizienz oder kardiovaskulär bedingten Tod gezeigt habe. Da sich bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten in der Studie DINAMO analog zu den genannten erwachsenen Populationen eine Verbesserung von HbA1c-Wert, Nüchtern glukose und Gewicht zeigte, geht der pU davon aus, dass die bei Erwachsenen beobachteten Effekte zu kardiovaskulären und renalen Endpunkten auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Ergebnisse aus den Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY können nicht auf die Population der Kinder und Jugendlichen mit T2DM übertragen werden, da keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Populationen besteht. In der Studie EMPA-REG OUTCOME wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM behandelt, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen [12]. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen. In die Studie EMPA-KIDNEY wurden dagegen gar keine Patientinnen und Patienten mit T2DM eingeschlossen, da die Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Empagliflozin bei chronischer Niereninsuffizienz diente [13]. Vor diesem Hintergrund sind auch die pharmakokinetischen Daten aus der Phase-I-Studie 1245.87 [14], die der pU als Beleg für die Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus anführt, im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant.

Darüber hinaus nimmt der pU in seinem Dossier auch keinerlei quantitative Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien EMPA-REG OUTCOME bzw. EMPA-KIDNEY und der Studie DINAMO vor.

Zusammenfassung

Insgesamt ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unkontrolliertem T2DM vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Empagliflozin^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Humaninsulin ▪ Metformin + Liraglutid eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie (oder eines unzureichenden Therapieschemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z. B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und / oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: glykiertes Hämoglobin</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Empagliflozin einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ 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): 169-181. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00387-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00387-4).
3. Boehringer Ingelheim. Diabetes Study of Linagliptin and Empagliflozin in Children and Adolescents (DINAMO)TM [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03429543>.
4. Unifarma União Internacional de Lab Farmacêuticos. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus [online]. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000669-21.
5. Boehringer Ingelheim. A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of empagliflozin and linagliptin over 26 weeks, with a double-blind active treatment safety extension period up to 52 weeks, in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus (DINAMO, main trial); study 1218.91; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
7. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2): 117-127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
8. European Medicines Agency. Jardiance: EPAR - Product Information (Deutsch) [online]. 2023 [Zugriff: 25.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf.

9. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie; Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter; Version 4 [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
11. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics Final [online]. 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-12_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Niereninsuffizienz); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-78>.
14. Laffel LMB, Tamborlane WV, Yver A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. Diabet Med 2018; 35(8): 1096-1104. <https://doi.org/10.1111/dme.13629>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
empagliflozin OR BI-10773 [Other Terms] / Age: Child (birth - 17)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
empagliflozin* OR BI-10773 OR BI10773 OR (BI 10773) / Select Age Range: Under 18

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(empagliflozin OR BI-10773 OR BI10773 OR BI 10773) AND (type 2 diabetes OR type II diabetes)

I Anhang B Beschreibung der Studie DINAMO

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DINAMO ^b	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes Mellitus Typ-2 mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $\leq 10,5\%$ und ▪ stabiler Dosis Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Metformin-intolerant und / oder ▪ stabiler konventioneller oder intensivierter (ICT) Insulintherapie^c 	jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und der stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Empagliflozin (N = 52)^d ▪ Linagliptin (N = 53)^e ▪ Placebo (N = 53) 	Screening: 1 Woche Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen, gefolgt von weiteren 26 Wochen unter Rerandomisierung im Placeboarm ^f Nachbeobachtung: 3 Wochen	78 Zentren in Argentinien, Brasilien, China, Deutschland, Israel, Kanada, Kolumbien, Korea, Mexiko, Russland, Thailand, Vereinigtes Königreich, USA Studienzeitraum: 04/2018–06/2022	primär: Änderung des HbA1c zu Woche 26 sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4A.</p> <p>b. Die Angaben beziehen sich auf die Hauptstudie DINAMO. Die Substudie DINAMO Mono wird hier nicht aufgeführt, da sie ausschließlich mit nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde und daher für die Bewertung nicht relevant ist.</p> <p>c. wöchentliche Schwankung $\leq 0,1$ IU/kg über 8 Wochen vor Visite 2</p> <p>d. Im Empagliflozin-Arm erfolgte nach 14 Wochen eine Rerandomisierung von Patientinnen und Patienten, die unter der Anfangsdosis von 10 mg/Tag keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Diese wurden zu einer Fortführung der Anfangsdosis oder einer Dosiserhöhung auf 25 mg/Tag randomisiert. Dargestellt ist die gepoolte Anzahl aller Patientinnen und Patienten im Empagliflozin-Arm.</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in der nächsten Tabelle nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten im Placeboarm wurden nach 26 Wochen zu 10 mg/Tag Empagliflozin, 25 mg/Tag Empagliflozin oder 5 mg/Tag Linagliptin randomisiert.</p> <p>ICT: intensivierte Insulintherapie; IU: internationale Einheit; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin vs. Placebo)

Studie	Intervention	Vergleich
DINAMO	Empagliflozin Initialdosis bis Woche 14: 10 mg 1-mal täglich oral <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Nichterreichen eines HbA1c-Zielwertes von < 7,0 % ab Woche 14: 10 mg oder 25 mg 1-mal täglich oral ▪ bei Erreichen eines HbA1c-Zielwertes von < 7,0 % ab Woche 14: 10 mg 1-mal täglich oral 	Placebo, 1-mal täglich oral ^a
	+ Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin	+ Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin
Dosisanpassungen:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die bisherige antidiabetische Therapie (Metformin und / oder Insulin) sollte weiter eingenommen werden und möglichst unverändert bleiben, sofern medizinisch sinnvoll und vertretbar. ▪ Dosisanpassungen für Insulin zur Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien waren erlaubt. 		
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät und Bewegung plus stabile Dosis Metformin (≥ 1000 mg/Tag) oder Insulin oder Metformin (≥ 1000 mg/Tag) + Insulin ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn 		
Begleitbehandlung^b		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfallmedikation (Insulin oder Dosiserhöhung bestehender Insulintherapie und / oder Metformin) bei akuter metabolischer Dekompensation und / oder wiederholt erhöhten Ketonwerten (> 1,5 mmol/L), bei anhaltender Hyperglykämie, sowie bei Hba1c 2-mal ≥ 9,0 % oder Anstieg ≥ 1 % gegenüber Studienbeginn 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine anderen Antidiabetika als Metformin und Insulin (bis 8 Wochen vor Visite 1) ▪ Medikamente zur Gewichtsreduktion (bis 3 Monate vor Visite 1) ▪ systemische Kortikosteroide^c als Dauertherapie (bis 4 Wochen vor Visite 1) ▪ chirurgische Maßnahmen zur Gewichtsreduktion und aggressive Diäten ▪ Dosisänderungen bei Therapie mit Thyroidhormonen waren zu vermeiden (bis 6 Wochen vor Visite 1 oder geplanter Änderung bzw. Einleitung einer solchen Therapie) 		
<p>a. Zu Woche 26 Re-Randomisierung zu Empagliflozin 10 mg oder 25 mg, jeweils 1-mal täglich oral, oder Linagliptin 5 mg 1-mal täglich oral (Behandlungsphase ab Woche 26 in Modul 4A nicht dargestellt).</p> <p>b. Die Patientinnen und Patienten waren während der Studie angehalten, ihre Ernährung umzustellen, Gewicht zu reduzieren und vermehrt auf Bewegung zu achten.</p> <p>c. Die Therapie mit nicht systemischen Kortikosteroiden (inhalativ oder lokal) war gestattet.</p>		
HbA1c: glykiertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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.

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Ausführlichere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	konventionelle Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICT	intensivierte Insulintherapie
IE	Internationale Einheiten
pU	pharmazeutischer Unternehmer
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach ist Empagliflozin nun auch indiziert bei Kindern 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 oder
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes [1]

Da die Gruppe der Erwachsenen bereits bewertet wurde [2], umfasst das Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Behandlungsmöglichkeiten für Kinder und Jugendliche mit T2DM eingeschränkt sind. Er erläutert außerdem, dass es u. a. aufgrund der Applikation über Spritzen der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten Probleme mit der Therapietreue gibt, die die Behandlung der Kinder und Jugendlichen mit T2DM erschweren. Empagliflozin soll laut pU die Therapietreue durch die 1-mal tägliche orale Einnahme verbessern.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) in Deutschland	–	6 173 566
2	Kinder und Jugendliche (10 bis 17 Jahre) mit T2DM in Deutschland	10,8 bis 13,7 pro 100 000 Personen	667–846
3	Kinder und Jugendliche ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle	51,7 %	345–437
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1 %	304–385

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

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

Der pU ermittelt auf Basis der Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand (Stichtag: 31.12.2021) in Deutschland eine Anzahl von 6 173 566 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren [3]. Hierzu entnimmt er der Quelle zunächst die Anzahl der Personen im Alter von < 20 Jahren und ermittelt dann, bei angenommener Gleichverteilung aller Altersklassen von 0 bis < 20 Jahren, die Anzahl der Personen im Alter von 10 bis 17 Jahren.

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

Für die Ermittlung einer Spanne der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zieht der pU 2 Quellen heran [4,5]. Für die Untergrenze gewinnt der pU Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen aus einer Publikation von Stahl-Pehe et al. (2022) [4], der eine Auswertung des bundesweiten Registers zur Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)-Register zugrunde liegt, einer computergestützten longitudinalen Erfassung der Versorgung von Diabetespatientinnen und -patienten. Autorinnen und Autoren berichten für das letztverfügbare Beobachtungsjahr 2020 von einer Prävalenz von 10,8 pro 100 000 Personen für die Altersklasse der 10- bis 19-Jährigen [4].

Für die Obergrenze gewinnt der pU Angaben zur Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen aus einer Auswertung der Nationalen Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut mit Stand von September 2021 [5]. Für die Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe der 11- bis 17-Jährigen zieht der pU für das letztverfügbare Beobachtungsjahr 2019 eine altersstandardisierte Prävalenz von 13,7 pro 100 000 Personen heran.

Die ermittelten Prävalenzangaben überträgt der pU auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen in Schritt 1 und berechnet so eine Spanne von 667 bis 846 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit bekanntem T2DM in Deutschland.

Schritt 3: Kinder und Jugendliche ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die trotz einer medikamentösen Behandlung nicht ausreichend eingestellt sind, zieht der pU die TODAY-Studie heran [6]. In diese Studie wurden insgesamt 699 Patientinnen und Patienten mit T2DM im Alter von 10 bis 17 Jahren zwischen Juli 2004 und Februar 2009 eingeschlossen, deren Erkrankungs­historie weniger als 2 Jahre beträgt. Patientinnen und Patienten erhielten randomisiert 1 der 3 medikamentösen Therapien (Metformin-Monotherapie; Metformin + Rosiglitazon; Metformin + Lifestyle-Intervention) und wurden durchschnittlich für 3,8 Jahre beobachtet. Der pU entnimmt einen Anteil von 51,7 % der Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm mit einer Metformin-Monotherapie, die das Ziel einer anhaltenden Blutzuckerkontrolle verfehlten.

Diesen Anteil überträgt der pU auf die Anzahl der Kinder und Jugendlichen aus Schritt 2 und berechnet eine Spanne von 345 bis 437 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit bekanntem T2DM in Deutschland ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [3,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 304 bis 385 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend dargestellt.

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

Unsicherheiten ergeben sich ebenfalls im Hinblick auf die Prävalenzangaben, die der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit T2DM zugrunde liegen. Die Autorinnen und Autoren der Publikation von Stahl-Pehe et al. (2022) [4] weisen selbst darauf hin, dass es unklar ist, ob das bundesweite DPV-Register tatsächlich alle Fälle abdeckt. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass sich die in der Publikation [4] angegebene Prävalenzangabe auf Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 19 Jahren bezieht. Eine Übertragbarkeit auf die Population des vorliegenden Anwendungsgebiets führt zur Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Kinder und Jugendliche ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle

Es ergeben sich Unsicherheiten bei der Ermittlung des Anteils der Kinder und Jugendlichen ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle. In die TODAY-Studie [6] wurden Patientinnen und

Patienten eingeschlossen, deren Erkrankungshistorie weniger als 2 Jahre beträgt. Jedoch ist es für das vorliegende Anwendungsgebiet von Interesse, wie viele der prävalenten Patientinnen und Patienten unabhängig von der Länge der Erkrankungshistorie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Darüber hinaus basiert der vom pU angegebene Anteilswert für die Patientinnen und Patienten ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle ausschließlich auf einer Population mit einer Metformin-Monotherapie. Hierbei bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die eine Metformin-Unverträglichkeit aufweisen sowie diejenigen, die mit einer Monotherapie außer Metformin oder mit einer Kombinationstherapie mit oder ohne Metformin und anderen antidiabetischen Wirkstoffen bzw. unter einer Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen. Der vom pU angesetzte Anteilswert ist deshalb mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren

In einem vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Dulaglutid aus dem Jahr 2023 wurde die GKV-Zielpopulation des deckungsgleichen Anwendungsgebietes auf 640 bis 708 Patientinnen und Patienten in Deutschland beziffert [8]. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation beruht auf einer ähnlichen methodischen Vorgehensweise wie im vorliegenden Verfahren mit dem zentralen Unterschied, dass im aktuellen Verfahren das Kriterium „keine ausreichende Blutzuckerkontrolle“ berücksichtigt wird, während es im Bewertungsverfahren zu Dulaglutid nicht berücksichtigt wurde. Außerdem werden im vorliegenden Verfahren für die Prävalenzangaben aktuellere Quellen [4,5] zugrunde gelegt. Die Patientenzahlen aus dem Bewertungsverfahren zu Dulaglutid wurden als Überschätzung bewertet mit der Argumentation, dass bei der Herleitung die Zielpopulation nicht auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten T2DM einschränkt wurde [8]. Aus diesem Grund stellen die vom pU in diesem Bewertungsverfahren geschätzten Patientenzahlen trotz der bestehenden Unsicherheit eine bessere Schätzung dar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Prognosen zur Entwicklung der Prävalenz des T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren in Deutschland in den nächsten 5 Jahren mit großer Unsicherheit behaftet sind, jedoch basierend auf retrospektiven Daten eine leichte Zunahme der Prävalenz bis einschließlich zum Jahr 2028 erwartet wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Empagliflozin	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	304–385	In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von
 - Metformin + Humaninsulin
 - Metformin + Liraglutid
 - einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Empagliflozin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen der jeweiligen Fachinformation [1,9-11].

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

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Empagliflozin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,9,10].

Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt täglich 0,7 bis 2 Internationale Einheiten (IE)/kg Körpergewicht [12]. Der pU legt für seine Berechnungen die Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zugrunde und berücksichtigt eine Spanne für das Körpergewicht (Untergrenze: durchschnittliches Gewicht von 37,6 kg der Altersgruppe 10 bis unter 11 Jahre; Obergrenze: durchschnittliches Gewicht von 67,0 kg der Altersgruppe 17 bis unter 18 Jahre) [13]. Für die Behandlung mit Basal- und Bolusinsulin setzt der pU jeweils 40 % bis 60 % des Insulin-Tagesbedarfs an. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Empagliflozin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023 wieder.

Für Metformin und Humaninsulin veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des Festbetrags von Metformin und Humaninsulin berechnet wurde.

Der pU gibt für Humaninsulin die Kosten einer Packung mit 3000 IE an, mittlerweile gibt es auch Packungen mit 5000 IE, die bezogen auf den Preis pro IE wirtschaftlicher sind. Die Packungen mit 5000 IE betreffen ausschließlich Basal- und Bolusinsulin, jedoch nicht Mischinsulin.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Des Weiteren setzt der pU für die CT und die ICT anteilig Kosten für 1 Messgerät und 1 Stechhilfe pro Jahr an, da er davon ausgeht, dass alle 2 Jahre das Messgerät und die Stechhilfe nutzungsbedingt ausgetauscht werden müssen. Darüber hinaus sind Kosten für einen Insulinpen anzusetzen, die der pU nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus setzt der pU für die Behandlung mit Liraglutid Kosten für die 1-mal tägliche Anwendung von Einmalnadeln an.

Der pU gibt die Preise basierend auf den Arzneimittellieferverträgen der Techniker Krankenkasse (nach Lauer-Taxe, Stand 15.10.2023) an, die höher liegen als die Angaben basierend auf den Apothekenverkaufspreisen gemäß Lauer-Taxe.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

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

Der pU ermittelt für Empagliflozin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 633,02 € bis 803,84 €, welche ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Nachfolgend werden die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet:

- Metformin: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
- Humaninsulin: Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Humaninsulin sind aufgrund des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU eine Packung mit 3000 IE zugrunde legt, mittlerweile gibt es auch Packungen mit 5000 IE, die wirtschaftlicher sind bezogen auf den Preis pro IE. Die Packungen mit 5000 IE betreffen ausschließlich Basal- und Bolusinsulin, jedoch nicht Mischinsulin. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind ebenfalls überschätzt, da nicht die Apothekenverkaufspreise zugrunde gelegt werden (siehe Abschnitt II 2.4).
- Liraglutid: Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überschätzt, da nicht die Apothekenverkaufspreise zugrunde gelegt werden (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Empagliflozin ggf. + Kombinationspartner	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	633,02– 803,84 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	0 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	0 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	633,02– 803,84 ggf. + Kosten für Kombinationspartner	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von						
Metformin +	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	17,35–69,39	0	0	628,93–2377,45	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Metformin sind trotz des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Humaninsulin		281,74–1434,37	329,84–873,69	0		Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Humaninsulin sind aufgrund des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind ebenfalls überschätzt, da nicht die Apothekenverkaufspreise zugrunde gelegt werden.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Metformin +	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	17,35–69,39	0	0	1547,11–2325,71	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Metformin sind trotz des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Liraglutid		1453,11–2179,67	76,65	0		Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Liraglutid sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überschätzt, da nicht die Apothekenverkaufspreise zugrunde gelegt werden.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie			Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Eskalation der Insulintherapie	CT	als Monotherapie	Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	281,74–1434,37	329,84–873,69	0	611,58–2308,06	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind ebenfalls überschätzt, da nicht die Apothekenverkaufspreise zugrunde gelegt werden.
		+ Metformin		17,35–69,39	0	0	17,35–69,39	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind trotz des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
	ICT			281,74–1434,37	1282,49–1826,34	0	1564,23–3260,71	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht angesetzten Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind ebenfalls überschätzt, da nicht die Apothekenverkaufspreise zugrunde gelegt werden.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der pU nimmt einen Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2,0 I.E. / kg Körpergewicht für Kinder in der Pubertät an [12]. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patientin bzw. Patient geht der pU auf Grundlage der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 von einem Durchschnittsgewicht im Alter von 10 bis 18 Jahren von 37,6 kg bis 67,0 kg aus [13].</p> <p>CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; ICT: intensivierete Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Empagliflozin. Er gibt darüber hinaus an, dass Gegenanzeigen bei der Gabe von Empagliflozin bezüglich einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats bestehen. Der pU erwartet eine Versorgung mit Empagliflozin vorwiegend im ambulanten Bereich und geht künftig von einer Umverteilung der Versorgungsanteile von injektiblen Darreichungsformen zu oral applizierbaren Darreichungen aus.

II 3 Literatur

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

1. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation; Jardiance Filmtabletten; Stand: Dezember 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/download/a16-12-empagliflozin-nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2021 [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
4. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N 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): 840-850. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13339>.
5. Robert Koch-Institut. Datentabelle: Prävalenz Typ-2-Diabetes; Stand: 09.09.2021 [online]. URL: https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/datendownload/Diabetes_Surveillance_Indikator_Praevalenz-Typ-2_KinderJugendliche.xlsx?__blob=publicationFile&v=3.
6. Zeitler P, Hirst K, Pyle L et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 366(24): 2247-2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109333>.
7. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand: 31. März 2022 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/download/a23-28-dulaglutid-nutzenbewertung-35a-sgb-v-v1-0.pdf>.
9. Merck Healthcare Germany Fachinformation; Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg. Filmtabletten; Stand: September 2022.

10. Novo Nordisk. Fachinformation; Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Stand: Juli 2023.

11. Novo Nordisk. Fachinformation; Actraphane; Stand: September 2020.

12. Cengiz E, Danne T, Ahmad T et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1277-1296. <https://doi.org/10.1111/pedi.13442>.

13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2023. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.