

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

Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus
Typ 2, ≥ 10 bis ≤ 17 Jahre)

Vom 20. Juni 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Dezember 2023 hat Empagliflozin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Empagliflozin mit dem neuen Anwendungsgebiet „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.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):

Jardiance wird angewendet bei Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren bis 17 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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von

- Metformin + Humaninsulin
- Metformin + Liraglutid oder Dulaglutid
- Metformin + Dapagliflozin
- Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren sind neben Empagliflozin der Wirkstoff Metformin, die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Dulaglutid und Exenatid, der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen liegen für dieses Anwendungsgebiet bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 vor (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie):
 - Insulin degludec vom 20. August 2015,
 - Dapagliflozin vom 16. Juni 2022,
 - Dulaglutid vom 21. September 2023.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche

und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es liegt eine aktuelle S3-Leitlinie² zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter vor. Den Empfehlungen zufolge stellt Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 dar. Bei einem HbA1c-Wert $\geq 8,5\%$ ohne Azidose wird als initiale Therapie die Kombination von Metformin mit Basalinsulin empfohlen. Patientinnen und Patienten mit einer Azidose oder diabetischer Ketoazidose sollten initial mit einer Insulintherapie behandelt werden. Nach Normalisierung der Azidose soll jedoch auch bei diesen Kindern und Jugendlichen mit einer Metformin-Therapie begonnen werden (unter Beibehaltung einer Basalinsulintherapie).

Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz, metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen.

Metformin-Unverträglichkeiten, beispielsweise gastrointestinale Unverträglichkeiten, können vor allem zu Beginn einer Behandlung auch bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass Metformin-Unverträglichkeiten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 wie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auftreten. Laut Fachinformation von Metformin zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wirkt sich eine allmähliche Erhöhung der Dosierung positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit von Metformin aus.

Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder eine dauerhafte Unverträglichkeit aufweist.

Gemäß aktuellen Empfehlungen stellt die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen kein statisches Therapiekonzept dar. Vielmehr sollte die Medikation regelmäßig überprüft und patientenindividuell angepasst werden. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei insbesondere unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und auftretender Komplikationen (z.B. Ketose oder diabetischen Ketoazidose).

Mit den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Dulaglutid und Exenatid sowie dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin stehen weitere Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung.

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte, sofern bei den Kindern und Jugendlichen die patientenindividuellen Therapieziele mit Metformin allein nicht

² [S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Version 4 \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/033-001)

erreicht werden, eine zusätzliche Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder einem SGLT-2-Inhibitor erfolgen. Bei bereits bestehender Insulintherapie (in Kombination mit Metformin) sollte diese – sofern möglich – unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien (HbA1c-Wert, Vortherapien und Komplikationen) entweder durch einen GLP-1-Rezeptoragonisten oder einen SGLT-2-Inhibitor ersetzt werden. Im deutschen Versorgungskontext weisen unter den GLP-1-Rezeptoragonisten die Wirkstoffe Liraglutid und Dulaglutid den größten Stellenwert auf.

Sofern unter einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. einem SGLT-2-Inhibitor keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers erreicht wird, sowie beim Auftreten von metabolischen Krisen (z.B. eine Ketoazidose) wird eine Eskalation der Insulintherapie empfohlen. Dies kann entweder in Form einer konventionellen Therapie (CT) oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT) erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen kann die Insulintherapie in Form einer Pumpentherapie erfolgen. Neue Empfehlungen erachten zudem auch bei einer Eskalation der Insulintherapie die Fortführung der vorangegangenen Kombinationstherapie mit Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten bzw. einem SGLT-2-Inhibitor für angezeigt.

Insgesamt besteht insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ein Therapieziel darin, den Zeitraum der Insulineinnahme möglichst kurz zu halten. Die Gabe von Insulin stellt bei Kindern und Jugendlichen in der Regel keine Dauertherapie dar und sollte, sofern möglich, durch andere Therapieoptionen ersetzt werden.

Unter Einbeziehung der vorliegenden Evidenz stellt somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen (z.B. das Auftreten einer Ketoazidose) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie werden für 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, folgende Eskalationstherapien als zweckmäßig erachtet: Eine Kombinationstherapie von Metformin mit Humaninsulin, mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid bzw. Dulaglutid) oder einem SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT) oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) 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 Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurden für Kinder und Jugendlichen von 10 bis einschließlich 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der patientenindividuellen Therapie folgende Eskalationstherapien als zweckmäßig erachtet: Metformin entweder in Kombination mit Liraglutid oder Humaninsulin, oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT).

Auf Basis der neu veröffentlichten S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter wird bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 neben den GLP-1-Rezeptoragonisten auch den SGLT-2-Inhibitoren ein relevanter Stellenwert eingeräumt. Für die vorliegende Bewertung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie hier ausschließlich der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin in Frage.

Im März 2023 wurde zudem der GLP-1-Rezeptoragonist Dulaglutid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Insgesamt weisen unter den GLP-1-Rezeptoragonisten die Wirkstoffe Liraglutid und Dulaglutid den größten Stellenwert im deutschen Versorgungskontext auf. Neben Liraglutid wird Dulaglutid daher als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt.

Darüber hinaus geht aus den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie hervor, dass auch im Rahmen einer Eskalation der Insulintherapie die Kombinationstherapie aus Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid, Dulaglutid) bzw. einem SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) fortgeführt werden sollte.

Aufgrund der aktualisierten Leitlinienempfehlungen erachtet der G-BA es daher als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie anzupassen und im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie folgende Eskalationstherapien zu ergänzen: Eine Kombinationstherapie von Metformin mit Dulaglutid sowie eine Kombinationstherapie von Metformin mit Dapagliflozin. Zudem wird bei einer Eskalation der Insulintherapie die Fortführung der Behandlung mit Metformin in Kombination mit Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid als zweckmäßig erachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Empagliflozin wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Rahmen der Nutzenbewertung die Ergebnisse der doppelblinden, multizentrischen Studie DINAMO vor, in der Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin, verglichen wurde. 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 Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert waren. Die 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.

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 ist, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des Linagliptin-Arms nicht dargestellt.

In der Studie erhielten alle Patientinnen und Patienten neben der Studienmedikation ihre Hintergrundtherapie aus Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin. Jedoch sollten die Dosierungen dabei, soweit medizinisch angemessen, möglichst unverändert bleiben. 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.

Insgesamt ist die Studie DINAMO zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die in der Studie durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Im Placeboarm erhielten 53 % der Patientinnen und Patienten als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin. Metformin allein ist jedoch nicht Teil der als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten patientenindividuellen Therapie.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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 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). In der Studie DINAMO 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. Die fehlende Eskalation der antidiabetischen Therapie spiegelt sich auch im kontinuierlichen Anstieg der HbA1c-Werte gegenüber Studienbeginn im Placeboarm wider.

Der Vergleich von Empagliflozin erfolgte somit nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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.

Auch die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich vorgelegten Informationen zur Übertragung des Zusatznutzens von den erwachsenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Studien EMPA-REG OUTCOME und EMPA-KIDNEY sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da unter anderem keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Patientenpopulationen besteht.

In der Gesamtschau liegen somit 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 Diabetes mellitus Typ 2 vor. Ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Jardiance wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 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.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin in Kombination mit Humaninsulin, einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Liraglutid bzw. Dulaglutid) oder einem SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) sowie eine Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie bzw. intensivierte Insulintherapie) in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die doppelblinde, direkt vergleichende Studie DINAMO zum Vergleich von Empagliflozin mit Linagliptin und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 10 bis einschließlich 17 Jahren, jeweils zusätzlich zu Diät, Bewegung und einer stabilen Dosis Metformin, Insulin oder Metformin + Insulin vor. Da in der Studie keine patientenindividuelle Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation durchgeführt wurde, ist die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für den Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht umgesetzt. Dementsprechend ist die Studie DINAMO nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

In der Gesamtschau ist für 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, der Zusatznutzen für Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet sind. Im Vergleich zum Beschluss zum Wirkstoff Dulaglutid³ aus dem Jahr 2023 wurden jedoch aktuellere Quellen zur Prävalenz der Erkrankung sowie das Kriterium der nicht ausreichenden Blutzuckerkontrolle berücksichtigt. Daher stellen die vorliegenden Patientenzahlen trotz der bestehenden Unsicherheit insgesamt eine bessere Schätzung dar als die im Beschluss zu Dulaglutid angegebenen Patientenzahlen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

³ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/939/>

Jardiance (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2024).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Internationaler Einheiten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die Anfangsdosis von Empagliflozin für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beträgt 10 mg täglich und kann bei Bedarf auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich für alle Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren.

Die wöchentliche Anfangsdosis von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beträgt 0,75 mg und kann bei Bedarf nach mindestens 4 Wochen auf 1,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid bei allen Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patientinnen und Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für Metformin werden bei Kindern ab 10 Jahren Anfangsdosierungen von 500 mg einmal täglich empfohlen. Dosissteigerungen auf bis zu 2 000 mg Metformin täglich sind laut Fachinformation möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise der Patientin / des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patientinnen / Patienten abweichen kann.

Bei der Berechnung der Insulindosierungen (I.E.) pro Patientin / Patient wird der Dosierungsbedarf in der Altersgruppe (Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 10 Jahren) zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2 I.E. / kg KG / Tag für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät^{4, 5} zugrunde gelegt.

Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patientin / Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 37,6 kg für 10-Jährige und 67,2 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 bzw. 2021“ angenommen⁶.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über den alterstypischen Durchschnittswerten liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

⁴ Laut WHO Definition sind Jugendliche von 10 bis 19 Jahren in der Pubertät. World Health Organization. Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing Data portal [online] URL: <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/adolescent-data>

⁵ Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:115-135. doi: 10.1111/pedi.12718.

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021: beide, ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁷				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Liraglutid	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ⁸	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Intensivierte Insulintherapie (ICT) ⁹				
Humaninsulin (NPH Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:				

⁷ Für die Kombination von Empagliflozin mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Liraglutid, Dulaglutid und Humaninsulin dargestellt.

⁸ Exemplarisch für die Kombination von Empagliflozin mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin und mit Mischinsulin zusammen mit Metformin dargestellt.

⁹ Exemplarisch für die Kombination von Empagliflozin mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer intensivierten konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit und ohne Metformin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg – 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁷					
Metformin	500 mg – 1 000 mg	500 mg – 2 000 mg	1 x 500 mg – 2 x 1 000 mg	365,0	365,0 x 500 mg – 730,0 x 1 000 mg
Liraglutid	1,2 mg – 1,8 mg	1,2 mg – 1,8 mg	1 x 1,2 mg – 1 x 1,8 mg	365,0	365,0 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Dulaglutid	0,75 mg - 1,5 mg	0,75 mg - 1,5 mg	1 x 0,75 mg – 1 x 1,5 mg	52,1	52,1 x 0,75 mg – 52,1 x 1,5 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ⁸	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:					
Metformin	500 mg – 1 000 mg	500 mg – 2000 mg	1 x 500 mg – 2 x 1 000 mg	365,0	365,0 x 500 mg – 730,0 x 1 000 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Liraglutid ¹⁰	1,2 mg – 1,8 mg	1,2 mg – 1,8 mg	1 x 1,2 mg – 1 x 1,8 mg	365,0	365,0 x 1,2 mg - 365 x 1,8 mg
Dulaglutid	0,75 mg - 1,5 mg	0,75 mg - 1,5 mg	1 x 0,75 mg – 1 x 1,5 mg	52,1	52,1 x 0,75 mg – 52,1 x 1,5 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg KG	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ⁸	0,7 I.E. / kg KG – 2 I.E. / kg K G	26,32 I.E. – 134,4 I.E.	1 x 26,32 I.E. – 1 x 134,4 I.E.	365,0	9 606,8 I.E. – 49 056 I.E.
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,28 I.E./kg KG – 1,2 I.E./kg KG	10,53 I.E. – 80,64 I.E.	1 x 10,53 I.E. – 1 x 80,64 I.E.	365,0	3 842,72 I.E. – 29 433,6 I.E.

¹⁰ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	244,39 €	2,00 €	12,90 €	229,49 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,67 €	2,00 €	10,04 €	180,63 €
+ Metformin 500 mg ¹¹	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
+ Metformin 1 000 mg ⁹	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
+ Liraglutid	100 – 150 ED	660,82 €	2,00 €	35,96 €	622,86 €
+ Dulaglutid	12 ILO	287,75 €	2,00 €	15,30 €	270,45 €
+ Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁹	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
+ Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ¹¹	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
+ Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁹	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vorthera- pien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:					
Metformin 500 mg ⁹	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
Metformin 1 000 mg ⁹	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €

¹¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Liraglutid	100 – 150 ED	660,82 €	2,00 €	35,96 €	622,86 €
Dapagliflozin	98 FTA	239,30 €	2,00 €	0,00 €	237,30 €
Dulaglutid	12 ILO	287,75 €	2,00 €	15,30 €	270,45 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹¹	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin) ¹¹	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁹	3 000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung i.e. Fertigpen					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹²	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0

¹² Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Tabax, Stand: 01. Juni 2024.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ¹²	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825
Liraglutid	Einmalnadeln	13,00 €	1 x täglich	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1 095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 – 2 x täglich	365,0 – 730,0
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825
Liraglutid	Einmalnadeln	13,00 €	1 x täglich	365,0

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Empagliflozin (Jardiance); Jardiance® Filmtabletten; Stand: Dezember 2023

Fachinformation zu Dulaglutid (Trulicity); Trulicity®; Stand: März 2023

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 19. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Mai 2024 4. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken