



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Empagliflozin (D-1006)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Mai 2024  
von 09:58 Uhr bis 10:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH**:

Frau Dr. Engelking

Frau Dr. Lucas

Frau Schepers

Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)**:

Frau PD Dr. von Sengbusch

Herr PD Dr. Biester

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 09:58 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich höre gerade, dass die angemeldeten Teilnehmer alle anwesend sind, dann können wir zwei Minuten vor der Zeit beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, Anhörungstag. Wir haben heute acht AMNOG- und eine Non-AMNOG-Anhörung, also insofern ein volles Programm.

Wir beginnen mit Empagliflozin, neues Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen unter zehn Jahren. Wir haben als pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und führen die heutige Anhörung auf der Basis des eingereichten Nutzenbewertungsdossiers und der darauf fußenden Dossierbewertung des IQWiG vom 25. März 2024 dieses Jahres durch, zu der neben dem pU Boehringer die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie und die Deutsche Diabetes Gesellschaft Stellung genommen haben. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim müssten anwesend sein Frau Dr. Engelking, Frau Dr. Lucas, Frau Schepers und Herr Dr. Henschel, für die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie Frau PD Dr. von Sengbusch und Herr PD Dr. Biester, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Böhringer?

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Ich mache das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Zuerst möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen vorstellen: Heute dabei ist Frau Dr. Franziska Engelking.

**Frau Dr. Engelking (Boehringer Ingelheim):** Guten Morgen.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Frau Engelking ist verantwortlich für das Dossier bei uns im Bereich Marktzugang. Außerdem ist Frau Cornelia Schepers aus der Biostatistik heute Teil unseres Anhörungsteams.

**Frau Schepers (Boehringer Ingelheim):** Guten Morgen.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Frau Schepers ist unsere Dosierstatistikerin für diese Indikation von Empagliflozin. Aus unserer medizinischen Fachabteilung ist Frau Dr. Tina Lukas dabei.

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Guten Morgen.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Frau Lukas hat das Projekt aus medizinischer Perspektive begleitet. Ich heiße Andreas Henschel. Mein Team und ich sind bei Boehringer für die Nutzenbewertung verantwortlich.

Heute möchten wir mit Ihnen, wie von Ihnen erwähnt, Herr Hecken, über die neue Kinderindikation von Empagliflozin sprechen. Im Dezember letzten Jahres hat die EMA die Zulassung von Empagliflozin auf Kinder und Jugendliche ab zehn bis 17 Jahre mit Typ-2-Diabetes erweitert. Die entsprechende Zulassungsstudie dazu ist die DINAMO-Studie,

die wir im Dossier dargestellt haben. Ergänzend wurden im Dossier die Ergebnisse der Empagliflozin-Studie mit Erwachsenen auf die pädiatrische Population übertragen. Lassen Sie mich kurz auf die Erkrankung und die Evidenz der DINAMO-Studie eingehen:

Das Hauptziel der Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist die effektive und langfristige Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Die diabetesbedingten Folgekomplikationen sollen so verhindert werden, vor allem, wenn die Erkrankung bereits in so jungem Alter beginnt und zu sehr langen Krankheitsverläufen führen kann. Um das kurz einzuordnen, möchte ich die Ergebnisse der TODAY-Studie aus den USA erwähnen.

Diese Studie hat 500 Jugendliche mit Typ-2-Diabetes untersucht. Dort zeigte sich mindestens eine Folgekomplikation bei circa 60 Prozent der jungen Patientinnen und Patienten bis zum Studienende. Bei fast 30 Prozent waren es sogar zwei oder mehr Komplikationen. Ganz allgemein stehen für pädiatrische Patienten im Vergleich zu Erwachsenen weniger Therapieoptionen zur Verfügung. Die in der zVT benannten Substanzen Metformin als Mittel der ersten Wahl und Insulin führen häufig nicht zu einer effektiven und lang anhaltenden Blutzuckerkontrolle. Vor allem Insulin macht den jungen Patientinnen und Patienten das Leben schwer. Die Insulinspritzen erschweren die Therapieadhärenz der Kinder und Jugendlichen. Wenn das Insulin dann doch gespritzt wird, führt es zu weiterer Gewichtszunahme, etwas, was man bei den jungen Typ-2-Patienten gerade vermeiden möchte.

Die DINAMO-Studie hat gezeigt, dass Empagliflozin auch bei Kindern und Jugendlichen den Blutzucker effektiv senken kann. Außerdem wirkt Empagliflozin gewichtsneutral oder sogar gewichtsreduzierend. Dazu kommt, dass die einmal tägliche orale Gabe unkompliziert ist. Sie kann den Beginn einer Insulintherapie hinauszögern oder sogar vermeiden. Das Sicherheitsprofil der Substanz ist mit dem bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der DINAMO-Studie, ergänzt durch die Ergebnisse eines Evidenztransfers sehen wir einen Zusatznutzen von Empagliflozin in dieser speziellen Therapiesituation. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Henschel. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wie sieht der aktuelle Versorgungsstand – Herr Henschel hat es gerade angesprochen – von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes aus? Was wird üblicherweise bei den 10- bis 17-Jährigen gemacht? Hier stellt sich für mich die Frage, ob in der Versorgung von dem kürzlich von uns bewerteten Dulaglutid – das haben wir noch nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ein größerer Raum eingenommen wird. Vielleicht können Sie uns dazu einen etwas weitergehenden Einblick geben. – Wer möchte dazu etwas sagen? Ich schaue in die Runde. Frau von Sengbusch, bitte.

**Frau PD Dr. von Sengbusch (DGPAED):** Wir haben in unseren Leitlinien die Empfehlung, bei Manifestationen entsprechend des HbA1c-Wertes und der Ketonämie zu handeln. Sie müssen wissen, die Manifestation des Typ-2-Diabetes zeigt sich ganz vielgestaltig. Kinder können quasi mit einer Zufallsdiagnose nach einem Oralen Glukosetoleranztest erkannt werden bis hin zu einer schweren Ketoazidose, wo man am Anfang noch nicht weiß, welcher Diabetes eigentlich vorliegt. Entsprechend des HbA1c und der Ketonämie und des Grades der Stoffwechsellage startet man mit Metformin, Lebensstilmodifikation oder Insulin, wobei das Insulin so rasch wie möglich reduziert werden soll, weil es zu einer Gewichtszunahme beiträgt.

Im weiteren Verlauf gibt es in unseren Leitlinien ein Schema, wo wir GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Hemmer mit Metformin kombinieren. Manchmal muss eine Therapie im Verlauf auch wieder mit Insulin eskaliert werden, wenn zum Beispiel ein fieberhafter Infekt auftritt, Metformin pausiert werden muss oder ein Insulinbedarf partiell wieder eintritt.

Die Therapie ist komplex, denn Jugendliche und Kinder haben Schwierigkeiten mit Injektionen. Es ist leichter, eine Therapie zu starten, die mit einer Tablette einhergeht. Die Kinder sind bei der Manifestation schwer krank, und sie haben, wie eben gesagt, häufig schon bei Manifestation erhebliche Komplikationen, startend mit einer Fettleber, Bluthochdruck oder auch schon einer Albuminausscheidung im Urin, zusätzlich zu psychischen und psychiatrischen Erkrankungen. Wir haben es mit einem ganz besonders schweren Krankheitsbild zu tun, bei dem uns die Breite der Therapieformen zur Verfügung stehen muss, damit wir diesen Kindern helfen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Sengbusch. Gibt es dazu Ergänzungen? – Herr Dr. Biester, bitte.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Vielleicht noch kurz ergänzend zu dem, was Frau von Sengbusch gesagt hat: Entgegen dem, was man aus der Erwachsenenwelt kennt, ist der Typ-2-Diabetes in der Pädiatrie immer noch ein seltenes Krankheitsbild. Wir hier in Hannover, wo ich arbeite, sind das größte Zentrum, das Kinder mit Diabetes versorgt. Wir versorgen im Moment zwölf Kinder mit Typ-2-Diabetes, gegenüber 800 mit Typ-1-Diabetes. Das heißt, der Erfahrungsgrad ist nicht groß. Es dauert lange, bis so etwas wie Dapagliflozin, das wir, ich glaube, vor zwei Jahren durch Sie genehmigt haben – – Die Erfahrung ist einfach sehr gering. Sie haben das Dulaglutid in Ihrer Frage erwähnt. GLP-1-Analoga ziehen wir gegenüber dem Insulin immer vor, weil das erst kommen sollte, wenn wirklich keine eigene Insulinsekretion mehr vorliegt, also nach langem Krankheitsverlauf.

Explizit Dulaglutid oder auch Liraglutid sind aufgrund des massiven Hypes nicht verfügbar, den wir im Moment erfahren. Es gibt regelmäßig Meldungen der Hersteller, auch über die gelbe Liste, dass die Medikamente einfach nicht verfügbar sind. Ich habe neulich die Situation gehabt, dass ich für einen Jugendlichen kein zugelassenes GLP-1-Analogen bekommen habe. Es ist einfach nicht da. Wir stehen im Moment wirklich mit dem Rücken an der Wand, was die Therapieoptionen angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Biester. – Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich möchte aus der Perspektive der Erwachsenenmedizin noch etwas hinzufügen, was die Therapieindikationen für Metformin und Insulin im Stellenwert beleuchtet. Wir haben für die Erwachsenen Daten aus der ORIGIN-Studie, die schon etwas älter ist, die bei Neumanifestationen von Typ-2-Diabetes den Langzeitnutzen von einem Basalinsulin zusätzlich zu Metformin untersucht hat. Die ORIGIN-Studie hat gezeigt, dass Insulin keine Vorteile auf vaskuläre Endpunkte hatte. Ich denke, es ist ein wichtiges Argument, um das in die Pädiatrie zu übertragen, dass hier eine moderne Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer oder einem GLP-1-Analogen der Insulin-Therapie eindeutig überlegen sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Gallwitz. Ich habe noch eine Frage: Sie haben sich kritisch mit der Ablehnung eines Evidenztransfers durch das IQWiG auseinandergesetzt. Das IQWiG hat gesagt, dass wir hier einen Evidenztransfer aufgrund des hohen kardiovaskulären Risikos der Erwachsenen in der EMPA-REG OUTCOME-Studie nicht vornehmen können, da dieses sehr hohe kardiovaskuläre Risiko bei Kindern und Jugendlichen nur in Ausnahmefällen bestünde. Sie weisen jetzt darauf hin, dass dieser Unterschied im kardiovaskulären Risiko allein durch die Dauer in der Exposition besteht und die Argumentation des IQWiG das Konzept der Prävention von Langzeit-Komplikationen durch frühzeitige Glucosekontrolle negiere, und dann kommt der Hinweis auf das, was Frau Dr. von Sengbusch gesagt hat, dass die körperliche Konstitution der Jugendlichen mit

alimentärer Adipositas, arterieller Hypertonie, nichtalkoholischer Fettlebererkrankung durchaus ähnlich der Krankheitsbilder bei Erwachsenen sei. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, weil das auch eine wichtige Frage ist. Dazu hat sich Herr Müller-Wieland gemeldet. Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Bei diesem Punkt war ich in der Verallgemeinerung etwas überrascht, und die Daten zu Typ-2-Diabetes sind bei Kindern grenzgradig. Wir wissen, dass bei den Kindern mit Typ-1-Diabetes die Hauptsterblichkeit kardiovaskuläres Risiko ist. Es wird vollkommen unterschätzt, und es ist ein riesiger Medical Need für die Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Der zweite Punkt ist, man muss das altersadjustiert betrachten. Zumindest gibt es gute Daten aus dem Nationalen Schwedenregister, zum Beispiel für die Gruppe von 18- bis 34-Jährigen. 18 Jahre sind vielleicht nicht ganz so weit weg von 10 bis 17. Da sind die Sterblichkeit und das kardiovaskuläre Risiko im Durchschnitt, und zwar unabhängig, ob Mann oder Frau, im Durchschnitt 3,5-fach erhöht, also im Durchschnitt sogar höher als bei denen mit Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter. Also bitte das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht nivellieren. Das ist der Treiber für Sterblichkeit, und es ist der Treiber für Komorbiditäten und Komplikationen und sogar altersadjustiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Dr. Biester.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Zum einen zur Übertragbarkeit, zur Generalisierung, wie Herr Müller-Wieland das eben gesagt hat: Sicherlich kann man die Daten, wenn es speziell um eine Progression von Nierenerkrankungen geht, nicht direkt übertragen, weil die hohe Rate an Nierenerkrankungen bei den Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes noch nicht besteht. Das ist auch gut so. Das wollen wir verhindern. Dem gegenüber stehen trotzdem die rein glykämischen Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME-Studie, und die halte ich für uneingeschränkt übertragbar, muss man sagen, weil die adipösen Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes konstitutionell wie ein Erwachsener sind. Das ist das Problem, das die haben.

Der einleitende Kollege hat die Ergebnisse der TODAY-Studie genannt. Das ist diese große Arbeit von Herrn Bjornstad aus den USA, im New England Journal publiziert, die sehr wohl gezeigt hat, dass gerade die Jugendlichen mit dem Typ-2-Diabetes ein extrem hohes, frühes kardiovaskuläres Risiko haben. Genau deshalb wünschen wir uns ein Medikament, das nicht nur glykämisch, sondern auch auf das Risiko der kardiovaskulären Folgeerkrankung wirkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Biester. Jetzt habe ich eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Eine Anschlussfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, inwieweit Sie die kardiovaskulären Vorerkrankungen bei den Kindern, die Sie eingeschlossen haben, untersucht haben und ob sie uns dazu Auskunft geben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Henschel, bitte.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Die Frage würde ich gern an Frau Engelking weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Engelking (Boehringer Ingelheim):** Wir haben uns angeschaut, ob wir bereits in der DINAMO-Studie Patienten haben, die wir auswerten könnten. Da litt bereits ein Patient an

einer diabetischen Nephropathie und 25 Patienten an Hypertonie. Sie können sich aber vorstellen, die Patientenzahlen reichen leider nicht aus, um diese Effekte zeigen zu können, die wir in der EMPA-REG OUTCOME zum Beispiel zeigen konnten, weshalb wir ergänzend zur DINAMO-Studie den Evidenztransfer wie besprochen herangezogen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, Nachfrage oder okay?

**Frau Bickel:** Dazu habe ich eine Nachfrage. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie waren kardiovaskulär vorerkrankte Patienten, und wir haben den Zusatznutzen nur für kardiovaskulär Vorerkrankte abgeleitet. Ich nehme jetzt mit, es waren Patienten, die eine Hypertonie hatten, aber direkt kardiovaskulär vorerkrankte Patienten waren nicht enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Engelking noch einmal.

**Frau Dr. Engelking (Boehringer Ingelheim):** Wie gesagt, wir hatten nur die Patienten mit Nephropathie und Hypertonie. Analog zu EMPA-REG OUTCOME war es keine klassische Studie mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Wir haben in der Stellungnahme noch einmal die 28-er Studie kurz beschrieben, und dort waren auch Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Da haben wir zumindest einen positiven kardiovaskulären Effekt, nämlich den Vorteil im nicht tödlichen Myokard-Infarkt, feststellen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, noch einmal?

**Frau Bickel:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Wir haben zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer oder an die Experten zum Stellenwert der Ketoazidose bei den Kindern und wie viel sie das in der Studie gemessen haben. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Sie haben vorhin auf die Therapie-Adhärenz und Spritzen versus oralen Vorteil hingewiesen. Haben Sie auch Daten zur Lebensqualität erhoben, die das ein wenig stützen könnte? Das wären unsere Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wir beginnen mit dem pU. Herr Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Die Frage würde ich an Frau Lucas abgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Lucas.

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Entschuldigung, ich muss noch mal nachfragen. Zu den Ketoazidosen, richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Da haben wir vom Sicherheitsprofil her keine Unterschiede im Vergleich zu der placebokontrollierten Gruppe gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und zur Lebensqualität?

**Frau Dr. Lucas (Boehringer Ingelheim):** Zur Lebensqualität haben wir leider keine direkten Werte erhoben. Was ich aber an der Stelle sagen kann, ist, dass wir zumindest den gewichtsreduzierenden oder gewichtsneutralen Effekt, den SGLT2-Inhibitoren, also hier Empagliflozin haben, als Art eines Zugewinns an Lebensqualität messen können. Aber wie gesagt, wir haben keine direkten Daten erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Guten Morgen! Ich habe eine Frage an die Kliniker. Zunächst einmal die Anmerkung, es ist grundsätzlich schön, dass wir hier eine RCT haben und eigentlich auch

nicht über einen Evidenztransfer nachdenken müssten. Leider haben wir eine analoge Situation, wie auch schon bei den Diskussionen zu Dapagliflozin und zu Dulaglutid in der gleichen Fragestellung, die wir beide hier schon diskutiert haben, dass der überwiegende Teil in der Vergleichsgruppe der Studie nur eine Metformin-Monotherapie erhalten hat, die nicht Teil der zVT ist, die hier eine patientenindividuelle Therapie ist und Kombinationstherapien enthält, entweder mit Insulin oder mit Liraglutid. Beides überwiegt in dieser Studie nicht, und wir haben diesen großen Anteil an Patienten, die nur eine Metformin-Monotherapie erhalten haben.

Ich möchte noch einmal auf die Fragestellung hinweisen. Wir reden über Kinder, die mit ihrer bisherigen Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, das heißt vortherafierte Patienten. Mich würde interessieren, was in der Praxis derzeit der HbA1c-Grenzwert ist, ab dem Sie sagen, hier brauchen wir eine Eskalation. Ist das 7, ist das 6,5, ist das 7,5? Das hat in den letzten Jahren immer ein wenig geschwankt. Für die Frage der Studienrelevanz hat das keine Auswirkungen, denn ich meine, in der Studie waren Kinder ab 6,5 Prozent HbA1c eingeschlossen.

Das heißt, angenommen, Sie sagen jetzt, wir würden erst ab 7 eskalieren, dann wäre ein Teil Kinder in der Studie, die eigentlich nicht zur Fragestellung gehören. Angenommen, Sie würden sagen, bei 6,5 würden wir nach einer gewissen Zeit der Vortherafiere eskalieren, dann kommen wir wieder auf das Problem zurück, dass für einen Großteil der Kinder nur diese Metformin-Monotherapie gegeben würde. Wie gesagt, auf die Frage der Studienrelevanz hat meine Frage keine Auswirkungen. Dennoch würde mich interessieren, was im Moment der HbA1c-Wert ist, ab dem Sie eskalieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Dr. Biester hat sich gemeldet.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Darin sind zwei Aspekte. Grundsätzlich einmal zur Vergleichstherapie: Ich denke, dazu kann der Hersteller viel besser Stellung nehmen, aber auch wir, die wir diese Studie kennen: Zu dem Zeitpunkt, als die Studie begonnen worden ist, war die Vergleichstherapie, die dort gemacht wird, die einzig verfügbare Vergleichstherapie. Es gab nichts anderes, außer Metformin, im angloamerikanischen Raum auch das Sitagliptin. In Deutschland gab es nichts. Wir hatten zu dem Zeitpunkt kein Liraglutid, zumindest nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Das heißt, es war überhaupt die erste Möglichkeit, Kinder mit einer Nicht-Insulin-Therapie zu behandeln, weil das Insulin, das kommt jetzt immer wieder, auch die Vermeidung von Insulinspritzen aufgrund der Therapie-Adhärenz – –

Das darf aber nicht der Hauptgrund sein, Insulinspritzen zu vermeiden, sondern der Hauptgrund muss sein, dass wir eine anabole Insulintherapie bei Kindern, die sowieso einen Insulinexzess, eine vermehrte Insulinausschüttung, haben – das ist die Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes – überhaupt nicht wollen, sondern wir wollen und müssen erst einmal alle anderen Therapiemöglichkeiten ausreizen, bevor man sagt, jetzt haben wir tatsächlich eine Situation, in der wir eine Art Erschöpfung der Bauchspeicheldrüse, eine Beta-Zell-Erschöpfung haben. Jetzt müssen wir mit Insulin behandeln. Alles andere davor.

Zur Frage des HbA1c-Grenzwertes, wann man eine Therapie eskaliert: Das ist individuell extremst unterschiedlich und hängt von sehr vielen verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel der Adhärenz an die bisherige Therapie, Adhärenz an Teilnahme an Ernährungsschulung, an Sport, an Bewegung, an das Familien-Setting, an die Fremdsprachlichkeit, Alphabetismus der Familie. Das ist ganz unterschiedlich.

Man muss sagen, das Therapieziel liegt grundsätzlich global und auch bei uns bei erst einmal unter 7 Prozent mit dem HbA1c. Da wollen wir hin, wobei wir nicht sagen, dass wir dann zufrieden sind. Unter 7 Prozent würde ich mit weiteren Medikamenten auf keinen Fall eine Eskalation machen. Darüber hinaus sind wir in der Situation, dass wir bisher zumindest offiziell zugelassen einen SGLT2-Inhibitor haben. Wir haben mit Liraglutid und Dulaglutid

mehrere GLP-1-Analoga, Metformin sowieso immer vorab. Spätestens ab 8,5 – so steht es in der Leitlinie – muss man in meinen Augen eskalieren. Insulin wirklich erst sehr spät, und wenn wir einen laborchemischen Anhalt für ein Beta-Zellversagen, sprich: niedrige C-Peptid-Spiegel, haben, dass man sagen kann, jetzt muss es Insulinsupplementation sein. Vorher ist das zu vermeiden, um den anabolen Effekt mit einer zusätzlichen Gewichtsreduktion unbedingt zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Biester. Jetzt Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielleicht noch als Ergänzung, Frau Preukschat: Ich bin kein Pädiater, und vielleicht kann Frau Sengbusch das dann noch mal betonen. Meines Wissens wollen wir das Insulin wirklich nach hinten ziehen. Das heißt, wie Herr Biester schon erwähnte, der Indikationswert ist – in den nationalen, ich glaube, auch in den internationalen Empfehlungen ist der Indikationswert wichtig – für das Insulin Größe 8,5 oder 9 Prozent. Auch wenn Sie sagen, es hat für Sie keine Relevanz, hat das aus unserer Sicht eine enorme Relevanz, weil damit die DINAMO-Studie adäquat durchgeführt worden ist und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei dem Studienkollektiv mit einem mittleren HbA1c von 8,0 Prozent mit Insulin nicht die Standardtherapie ist, die wir weder durchführen noch empfehlen. Insofern haben wir wieder die Situation, dass wir sehr dankbar wären, wenn die Studien – und so viele Kinder gibt es in der Pädiatrie nicht – auch wirklich bewertet wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. Frau von Sengbusch, Sie wurden von Herrn Müller-Wieland direkt angesprochen. Möchten Sie ergänzen?

**Frau PD Dr. von Sengbusch (DGPAED):** Tatsächlich kann ich nur ergänzen. Wie gesagt, wir haben HbA1c-Empfehlungen in unseren neuen Leitlinien vom November 2023, die uns bei Manifestation eines Typ-2-Diabetes zunächst mit dem Wert 8,5 Prozent, international 9, die Orientierung bieten. Wir wollen einen HbA1c unter 7. Wie Herr Dr. Biester sagte, müssen wir aber unsere Patienten ganz individuell betrachten. Wie kommen sie mit den Medikamenten zurecht? Vertragen sie diese? In welchem Setting lebt ein Kind? Dementsprechend schauen wir uns diese Kinder sehr engmaschig an. Gleichzeitig ist die Gruppe klein. Das hat Herr Dr. Biester auch hervorgehoben.

Wir sind auch ein sehr großes Zentrum, betreuen vier Kinder mit Typ-2-Diabetes, die allesamt eine unterschiedliche Komplexität ihrer Erkrankung aufweisen, und so individuell muss die Therapie sein. Aber was wir wirklich zu vermeiden versuchen, ist, wenn es irgendwie geht, Insulin zu geben oder mit dem Aufbau einer anderen Therapie wieder auszuschleichen, damit die Gewichtszunahme, die damit einhergeht, möglichst vermieden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Preukschat, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie noch Anmerkungen?

**Frau Preukschat:** Ja, vielen Dank, noch einige Anmerkungen: Ich nehme mit, dass sich in den letzten zwei Jahren viel getan hat. Ich kann mich noch gut an die Anhörung zu Dapagliflozin erinnern, in der ein Kliniker ausführte, dass man doch relativ rasch in die Insulintherapie geht, wenn der HbA1c zweimal innerhalb von drei bis sechs Monaten unter 7,57 irgendwie ist. Jetzt hat sich einiges getan. Das Liraglutid ist theoretisch verfügbar. Es ist natürlich ein Drama, dass das praktisch nicht der Fall ist. Aber habe ich richtig verstanden, dass Sie das Kollektiv, das wir in der DINAMO-Studie sehen, wenn man sich den Vergleichsarm anschaut, Stand heute zum überwiegenden Teil mit einer Kombination aus Metformin und Liraglutid behandeln würden? Korrekt? Vielleicht könnten Sie das noch einmal bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte etwas dazu sagen? – Herr Dr. Biester.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Mit einer Kombinationstherapie behandeln, genau, aber unbedingt Insulin vermeiden, sprich: entweder Liraglutid, Dulaglutid oder, wenn man merkt,

es ist ein Kind, das schon in Richtung einer hypertensiven Geschichte geht oder andere kardiovaskuläre Dinge möglicherweise eine Rolle spielen könnten, dann auch schon den SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin, den wir verfügbar haben. Hier spielt wiederum die Geschichte Injektion, ja oder nein, eine große Rolle. Weil die pädiatrischen Leitlinien auf einem sehr kleinen Kollektiv beruhen, ist es so, dass man sich zum Beispiel an den Leitlinien der EASD orientieren kann, die zeigen, wo wir unser Hauptproblem haben. Haben wir es eher beim Gewicht, oder haben wir Probleme, die schon in Richtung Nierenhypertension gehen, dass zum Beispiel ein SGLT2-Inhibitor dort vor einem GLP1-Analogen in der Reihenfolge der Eskalationsstufe steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Biester. Ich sehe keine weiteren Anmerkungen. Frau Preukschat, okay?

**Frau Preukschat:** Vielen Dank, in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, bitte. Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Anknüpfend an das, was Frau Preukschat gesagt hat: In der Zeit, bevor es ein GLP1-Analogen und einen SGLT2-Inhibitor gab, haben Sie aber schon insuliniiert. Es ist nicht so, dass Sie die Patienten, die behandlungsbedürftig waren, weil sie so einen hohen HbA1c-Wert hatten, auf Metformin gelassen haben. Stellen Sie sich die Welt ohne die GLP1-Analoga und die SGLT2-Inhibitoren vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Biester, zurück in die Vergangenheit.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Ja, wie soll ich sagen? Zum Glück kenne ich persönlich nicht so viel davon, muss man sagen. Als ich mit Diabetologie angefangen habe, gab es schon GLP1-Analoga, aber nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Man muss sagen, das hatte in dem Moment etwas was mit dem breiten Rücken der Kliniker zu tun, dass auch in der Vorphase, also in der reinen Metformin-Zulassungsphase, Insulin das falsche Medikament war. Es hat zwar den Blutzucker kosmetisch behandelt, aber es hat pathophysiologisch das Ganze falsch getan. Das war allen klar. Dann war die Frage, inwiefern ich als Kliniker bereit bin, hier zu sagen, für die Gesundheit meiner Patienten und einer pathophysiologisch korrekten Therapie das Risiko einer Off-Label-Behandlung einzugehen, das mit den Familien zu besprechen. Oder ich nehme das, was ich zugelassen habe. Damit kann ich den Blutzucker irgendwie senken. Dem Patienten hilft es insgesamt, prospektiv nicht so richtig. Aber ich bin auf der rechtlich sicheren Seite. Das war der Stand, als ich damit angefangen habe. Man muss sagen, wir als großes Zentrum haben uns überwiegend dazu entschieden, das für die Patientinnen und Patienten Richtige zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Aber Sie haben sie nicht nur auf Metformin gelassen. Das ist jetzt die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein.

**Herr PD Dr. Biester (DGPAED):** Nein, das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Dr. Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer Ingelheim):** Genau, das mache ich gern. Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Lassen Sie mich knapp zusammenfassen: Wir haben am Anfang über die Versorgungssituation gesprochen, jetzt am Ende auch noch. Ich habe für mich festgehalten, dass die Therapie komplex ist und Injektionen für junge Patienten nicht ganz einfach sind, auch, dass die Erkrankung wirklich selten ist. Außerdem haben wir Informationen zur Vergleichbarkeit der Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern bekommen. Ich nehme für mich mit, dass das kardiovaskuläre Risiko und auch schon die Adipositas eine sehr wichtige Rolle spielen. Ich denke, die Wichtigkeit der Therapie der

Kinder und Jugendlichen zu verbessern, ist in dieser Diskussion heute deutlich geworden. Wir möchten mit Empagliflozin etwas dazu beisteuern, dass sich die Situation hier verbessert. – Herzlichen Dank für die Diskussion und Ihnen alles Gute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben zu danken, vor allen Dingen herzlichen Dank an die Klinikerin und die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 10:45 Uhr. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:35 Uhr