

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur
Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

**A23-142] Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen 10-17
Jahre)**

Datum	<< 14. April.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Empagliflozin >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endo- krinologie und Diabetologie (DGPAED) >> << Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) >>
Autor*innen:	<i>PD Dr. Simone von Sengbusch, Vizepräsidentin DGPAED, PD Dr. Torben Biester; geschäftsführender Vorstand DGPAED, Prof. Dr. Baptist Gallwitz und Prof. Dirk Müller-Wieland, beide Sprecher Kommission gesundheits- & wissenschaftspolitische Fragen der DDG</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder und Jugendliche mit manifesten Typ-2-Diabetes stellen einen kleinen Anteil der in der pädiatrischen Diabetologie behandelten Patienten dar.</p> <p>Die Manifestation eines Typ-2-Diabetes im Kindesalter kann ganz unterschiedlich verlaufen: Die Manifestation kann im Rahmen einer regulären Jugenduntersuchung über einen positiven Urintest erfolgen, im Rahmen eines geplant durchgeführten, pathologischen oralen Glukosetoleranztestes bei erheblicher Adipositas oder mit den Zeichen einer Stoffwechsellentgleisung wie bei Typ-1-Diabetes bis hin zur Manifestation mit Ketoazidose. Bei Manifestation ist die Ätiologie häufig noch ungeklärt.</p> <p>Der Typ-2-Diabetes im Kindesalter ist ebenso wie der Typ-2-Diabetes des Erwachsenen ein phänotypisch heterogenes Erkrankungsbild mit der Gemeinsamkeit der Hyperglykämie, Insulinresistenz und Insulinmangel und deren Folgen, aber in ganz unterschiedlichem Ausmaß.</p> <p>Entsprechend unterschiedlich gestaltet sich auch die Starttherapie bei Diagnostikstellung. Sie richtet sich nach dem initialen HbA1c, der begleitenden Stoffwechselproblematik mit z.B. Hyperlipidämie, nicht-alkoholischer Fettleber, dem Insulinresistenzgrad und schon bestehenden Komplikationen wie Hypertonus und Albuminurie.</p> <p>Daher variiert die initiale Therapie von Diät und Lebensstilintervention über orale und subkutan zu injizierende Antidiabetika bis hin zur Intensivierten Insulintherapie und zusätzlich Therapie von Folge- und Begleiterkrankungen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die medikamentöse Therapie wird den Leitlinien entsprechend nach HbA1c-Wert zur Manifestation und in Abhängigkeit des HbA1c-Verlaufs eskaliert. Dabei sollen patienten-orientierte und evidenzbasierte Therapien gewählt werden. Metformin ist die Therapie der ersten Wahl, Insulin war in den zuvor geltenden Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit Diabetes das zweite und einzig zugelassene Medikament der Wahl. Die neuen Leitlinien (2023) unterscheiden im Vorgehen und in der Wahl der Medikamente je nach Ausgangs-HbA1c über oder unter 8,5%. Zum Einsatz können nun Metformin, Liraglutid, Dulaglutid, Dapagliflozin und Insulin kommen.</p> <p>Insulin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufig muss initial eine Insulintherapie (nur Basal oder ICT) begonnen werden, um die Stoffwechsellage zu stabilisieren. Insulin als anaboles Hormon fördert dabei aber die Gewichtszunahme, so dass eine Reduktion des Insulins so rasch wie möglich angestrebt wird. <p>Metformin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin wird auch bei langsamen Einschleichen der Dosis oft von Kindern nicht gut vertragen (Übelkeit, Bauchschmerzen) und damit nicht toleriert, so dass das Medikament nicht adäquat gesteigert werden kann oder sogar wieder abgesetzt werden muss. Bei fieberhaften Infekten in ein Pausieren von Metformin notwendig, gleichzeitig steigt dabei aber der Insulinbedarf. So kann bei fieberhaften Infektionen sofort der Einsatz von Insulin notwendig werden. <p>GLP-1-Analoga</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Liraglutid muss täglich injiziert werden und führt ebenfalls häufig zu Übelkeit, einem von Kindern und Jugendlichen nicht tolerierten Beschwerdebild. • Dulaglutid weist ein ähnliches Nebenwirkungsprofil auf, muss aber nur einmal wöchentlich injiziert werden. • Semaglutid mit höherer Effektstärke in Bezug auf Gewichtsreduktion ist bei der Indikation Typ-2-Diabetes erst ab 18 Jahren zugelassen. • Für die bisher verordnungsfähigen GLP1-Analoga besteht derzeit ein Versorgungsmangel (fehlende Kostenerstattung, fehlende Zulassung unter 18 Jahren oder/und mangelnde Verfügbarkeit), so dass bei insuffizienter Stoffwechsellage unter Metformin die Substanzgruppe der SGLT-2-Hemmer wichtig ist, damit nicht auf das pathophysiologisch nicht indizierte Insulin zurückgegriffen werden müsste.¹ <p>SGLT-2-Hemmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozin ist der erste SGLT2-Inhibitor, der eine Zulassung im Kindesalter erhalten hat, und ist bereits in den aktuellen S3_Leitlinien der Deutschen Kinderdiabetologie benannt.² <p>Orale Therapie werden insgesamt von Patientinnen im Kindes- und Jugendalter besser toleriert als Injektionstherapien.</p>	
<p>Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes und im Regelfall Adipositas Grad II-III sind nicht nur von der Glukose- Stoffwechselstörung betroffen, sondern leiden zusätzlich unter einer Kombination aus orthopädischen Problemen, kardiologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Sie sind schwer krank und früh</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erkrankt und müssen mit einem multiprofessionellen Therapieansatz und modernen Therapieprinzipien so früh wie möglich behandelt werden.</p> <p>Die Typ-2-Diabeteserkrankung wird in der Lebenswelt der Kinder als selbstverschulde Erkrankung wahrgenommen und von den betroffenen Kindern als stigmatisierend erlebt.</p>	
<p>Es besteht in der Pädiatrie das ernste Problem aus fehlender oder verzögerter Zulassung für neue orale oder subkutan zu injizierende Antidiabetika, daraus resultierender fehlender Erfahrung und somit fehlenden Langzeitdaten.</p> <p>Studien in dieser speziellen Population sind aufgrund der geringen Fallzahl kaum durchzuführen.</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes können an der effektiven Therapieform der SGLT-2-Hemmer in Tablettenform daher derzeit nur mit einem Präparat (Dapagliflozin) teilhaben.</p> <p>Die fehlende Zulassung neuer Antidiabetika (oral, sc) für Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes ist die Ursache dafür, dass die „zweckmäßige“ Vergleichstherapie der Einsatz von anabol wirkendem Insulin ist. In der aktuellen S3-Leitlinie kommt das Insulin bei HbA1c-Werten <8,5% erst nach Lebensstiländerung, Metformin, GLP1 und/oder SGLT2 zur indizierten Anwendung²</p> <p>Die Insulintherapie ist indiziert, wenn aufgrund einer akuten Situation oder eines langandauernden Typ-2 Diabetes keine ausreichende Insulinsekretion, gemessen am C-Peptid, mehr vorhanden ist. Dieses ist bei Jugendlichen mit neuem Typ-2 Diabetes selten der Fall.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anekdotisch finden sich auf nationalen wie internationalen Kongressen, Fortbildungen oder Qualitätszirkeln immer wieder Fallbeschreibungen der Anwendung von Medikamenten, die 18-jährigen Erwachsenen mit Typ-2 Diabetes selbstverständlich wären, bei wenige Monate jüngeren Menschen aber weder zugelassen noch erstattungsfähig sind.³</p> <p>Von der körperlichen Konstitution können Jugendliche mit alimentärer Adipositas, arteriellem Hypertonus, nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und Typ-2-Diabetes konstitutionell wie Erwachsene angesehen werden, und die Medikamentendosierungen bewegen sich in gleicher Höhe. Ein Evidenztransfer aus der Erwachsenenendometologie sollte daher nicht abgelehnt werden.</p> <p>Als Vertreter der deutschen Kinderdiabetologie sind wir dem G-BA daher dankbar, diese Argumente im Beratungsprozess für die Verordnungsfähigkeit von Dapagliflozin im Kindes- und Jugendalter bei Typ-2-Diabetes abgewogen zu haben und damit im Sinne der Patient*innen entschieden haben.</p> <p>Wir bitten um selbige Berücksichtigung bei Empagliflozin, da die Ergebnisse der Studien bei Erwachsenen hinsichtlich Diabetes, MACE, Herzinsuffizienz⁴⁵ und chronische Nierenerkrankung⁶⁷ derart ähnlich sind, das von einem Klasseffekt auszugehen ist.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie DINAMO nicht umgesetzt</p> <p>Die DINAMO Studie untersuchte die Effekte von Empagliflozin, Linagliptin oder Placebo zusätzlich zur Metformin/Metformin-Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes im Rahmen einer multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie. Das Studiendesign enthielt für die Empagliflozingruppe eine zweite doppelt-blinde Randomisierung in der 14. Studienwoche mit Beibehaltung oder Erhöhung der Dosis. Eine weitere Randomisierung betraf die Placebogruppe in Woche 26 auf Linagliptin oder Empagliflozin in 2 Dosierungen. Das Studiendesign ist komplex, begegnet aber den Problemen, überhaupt ausreichend Kinder und Jugendliche für solche Studien (Effektivität, Dosis) rekrutieren zu können.</p> <p>Seite 8 der Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Die in der Studie DINAMO durchgeführte Behandlung in den Vergleichsarmen entspricht für einen Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der festgesetzten Vergleichstherapie des G-BA.“...“Da die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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“.</i></p> <p>Diese Einschätzung entspricht nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft und klinischen Versorgungsleitlinien; die deutschen S3-Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit Diabetes (hier Typ-2-Diabetes) empfehlen einen initialen Beginn mit Metformin und Insulin ab einem HbA1c 8,5 %. Das Insulin sollte aufgrund des anabolen Effektes so rasch wie möglich reduziert oder ausgeschlichen werden. Liegt der initiale HbA1c unter 8,5%, so folgt auf Metformin eine Eskalation mit GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Hemmern und erst dann folgt im dritten Schritt der Einsatz von Insulin.</p> <p>Die internationalen Leitlinien (ISPAD) empfehlen ebenfalls bei Manifestation und einem HbA1c über 8,5% Metformin und Basalinsulin, im Verlauf empfehlen sie bei HbA1c-Werten von 6,5-9% aber die Eskalation von Metformin, dann GLP-1-Analoga und andere Antidiabetika. Erst bei HbA1c-Werten über 9% wird Insulin empfohlen. ⁸. Die Zitierung der Leitlinien (Zitat 9 und 10 in der Nutzenbewertung) ist inhaltlich nicht korrekt.</p> <p>Das Zitat 10 bezieht sich auf die Deutsche Nationale Versorgungsleitlinie, die keine Grenzwerte, sondern ein individuelles Therapieziel zur Eskalation festlegt. Auch dieses Zitat ist hier nicht sachgerecht.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie aus der Tabelle 1 der DINAMO-Ergebnisse⁹ hervorgeht, bestand in EMPA- und Placebogruppe jeweils bei 31% bzw. 30% der Teilnehmenden ein HbA1c von >8.5 %. O.g. Statement, dass für einen „Großteil“ eine Eskalation angezeigt gewesen wäre, ist nicht zutreffend.</p> <p>Das Studiendesign entspricht den internationalen Leitlinien der Kinderdiabetologie, die von der vorgeschlagenen Vergleichstherapie, die auf dem deutschen Zulassungsstatus beruht, abweicht.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand auch in Deutschland keine Zulassung für Liraglutid, zu diesem Zeitpunkt war Metformin das einzig verfügbare orale Antidiabetikum für den Typ-2-Diabetes in Deutschland für Kinder und Jugendliche.</p> <p>Alleine hieraus wird die Schwierigkeit der Studien-Durchführung (und Dauer / Screening und Einschluss von 4.2018 bis 5.2022) ersichtlich.</p> <p>Die Schlussfolgerungen basieren somit auf falschen Annahmen.</p> <p>Da der Einsatz von Insulin bei einem HbA1c unter 8,5% nach deutschen und internationalen Leitlinien erst NACH Einsatz von GLP1 oder SGLT2 indiziert ist, ist die Auswahl von Metformin+Insulin als Vergleichstherapie nicht sachgerecht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir bitten die Ergebnisse der DINAMO-Studie unter dem Aspekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie neu zu bewerten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist bei HbA1c-Werten unter 8,5 % nicht Insulin. Es ist aus der Studie damit nicht abzuleiten, dass ein Großteil (die Mehrheit) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer nicht adäquat therapiert war.	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Seite 9 Evidenztransfer des pU nicht verwertbar</p> <p>Die Ergebnisse der Studie EMPA-REG outcome sei nicht auf die Population der Jugendliche übertragbar: „Ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Kindern und Jugendlichen von 10 bis 17 Jahren mit T2DM hingegen nur in Ausnahmefällen“.</p> <p>Dieses Statement darf so nicht unkommentiert bleiben, da der Unterschied im CV-Risiko alleine durch die Dauer der Exposition, also der Erkrankungsdauer besteht. Genau diese gilt es zu vermindern.</p> <p>Mit dieser Argumentation wird das Konzept der Prävention von Langzeitkomplikationen durch frühzeitige Glukosekontrolle negiert.</p> <p>Weiterhin ist nicht ersichtlich, warum die bessere Glukosekontrolle der Interventionsgruppen in der EMPA-REG outcome-Studie, ausgedrückt im</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HbA1c (Figure 3 in Referenz 4) durch die kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst sein sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der „EMPA_REG outcome“ aus der Nicht-vergleichbarkeit.</p>	

Literaturverzeichnis

¹<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2023/12/15/semaglutid-und-liraglutid-bleiben-das-gesamte-naechste-jahr-knapp#:~:text=Vor-erst%20sollen%20keine%20Patient%3Ainnen,im%20ersten%20Quartal%202024%20verbessern.>

² S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter AWMF-Registernummer: 057-016 Version 4 © DDG 2023

³ van den Boom L, Stuecher T, Mader JK. Safe use of a once-a-week glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a 16-year-old girl with type 2 diabetes when approved therapy options fail. *Clin Case Rep.* 2021 Sep 18;9(9):e04811. doi: 10.1002/ccr3.4811. PMID: 34567554; PMCID: PMC8449226.

⁴ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.

⁵ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.

⁶ The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.

⁷ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

⁸ Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022 Nov;23(7):872-902. doi: 10.1111/pedi.13409. Epub 2022 Sep 25. PMID: 36161685.

⁹ Laffel L. M., Danne, T., Klingensmith, G. J., Tamborlane, W. V., Willi, S., Zeitler, P., . . . Group, D. S. (2023). 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*, 11(3), 169-181. doi:10.1016/S2213-8587(22)00387-4