

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Empagliflozin<sup>a</sup>

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

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

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

### **Ergebnisse**

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

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

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie DINAMO***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ***Evidenztransfer des pU nicht verwertbar***

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

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

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Empagliflozin<sup>a</sup> – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.