

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

**Modul 3 A**

*Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes  
mellitus in der Monotherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	77
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	77
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	123

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	54
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	61
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	82
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß der Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	91
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	93
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	95
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	97
Tabelle 3-A: Erstverordnung eines Antidiabetikums im 7-Jahres-Zeitraum post Inzidenzdatum: Art und Anteil mit Antidiabetika (Untergruppen)*.....	22
Tabelle 3-B: Therapie einer prävalenten Kohorte von Typ-2-Diabetikern.....	23
Tabelle 3-C: Hypertonie-Prävalenz bei Diabetikern im Jahr 2010 (gesamt und stratifiziert nach Alter und Geschlecht) .....	36
Tabelle 3-D: Kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern (N=30.141).....	37
Tabelle 3-E: Studien zur Prävalenz von DM in Deutschland .....	44
Tabelle 3-F: Studien zur Inzidenz von DM in Deutschland.....	49
Tabelle 3-G: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz von T2DM in den nächsten 5 Jahren .....	52
Tabelle 3-H: Klassifikation der Nierenfunktion.....	56
Tabelle 3-I: Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Präparate pro Wirkstoff.....	80
Tabelle 3- J: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge.....	90
Tabelle 3-K: Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2014.....	101
Tabelle 3-L: Therapieabbruchraten in Empagliflozin-Studien .....	102

Tabelle 3-M: Relativer Wichtungsfaktor der abgefragten Faktoren unter Berücksichtigung der Anzahl eingenommener Medikamente ..... 105

Tabelle 3-N: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan) ..... 120

Tabelle 3-O: Zusätzliche Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung von Empagliflozin ..... 122

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM.....	16
Abbildung 3-2: Therapie des T2DM.....	20
Abbildung 3-3: Pathogenese der Hypertonie beim metabolischen Syndrom .....	37
Abbildung 3-4: Anstieg des T2DM mit zunehmendem Alter.....	46
Abbildung 3-5: Herleitung der GKV-Zielpopulation in der Monotherapie (Indikation A).....	59

**Abkürzungsverzeichnis**

AAP	Apothekenabgabepreis
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association (Amerikanische Diabetes Gesellschaft)
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApU	Arzneimittelpreis des Unternehmers
AUC	Area under the curve (Konzentrations-Zeit-Kurve)
AVR	Arzneiverordnungs-Report
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BCRP	Breast-cancer resistance protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BMI	Body-Mass-Index
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
CANVAS	Canagliflozin cardiovascular Assessment Study
CKD	chronische Nierenerkrankung
CODE-2	Cost of Diabetes in Europe-Type II
CrCl	Creatinine Clearance
CYP450	Cytochrome P450
DDD	defined daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DDG	Deutschen Diabetes Gesellschaft
DECLARE-TIMI	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events
DEGAM	Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
DiaRegis	Diabetesregisters
DM	Diabetes mellitus
DMIDI	Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programmen
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Europäische Gesellschaft für Diabetologie)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	estimated glomerular Filtration Rate (Glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)

EMPA	Empagliflozin
EPAR	European Assessment Reports
ESRD	End stage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
EXAMINE	Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome
FDA	U.S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptid 1-Rezeptoragonisten
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin (Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins)
HOMA- $\beta$	Homeostasis Model Assessment- $\beta$
IDF	International Diabetes Federation
INEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (international Einheit)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
N	Anzahl
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (veraltet für T2DM)
NVL	Nationalen VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	oralen Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
P-gp	P-Glykoprotein
PJ	Personenjahre
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	randomized controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RI	relative importance
RKI	Robert Koch-Institut
SAVOR-TIMI	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes mellitus
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Networks

SNS	Sympathisches Nervensystem
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TECOS	The Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TK	Techniker Krankenkasse
UE	unerwünschtem Ereignis
UGT	Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
US/USA	United States/United States of America
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VDBD	Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

**Zusammenfassung 3.1**

In diesem Dossier wird der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der Vergleichstherapie gefolgt. In der Monotherapie werden die Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen.

**3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Vom G-BA wurden im Beratungsgespräch am 29.05.2013 für die Monotherapie die Sulfonylharnstoffe (Glimepirid oder Glibenclamid) als ZVT empfohlen (G-BA 2013).

**3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT fand statt.

Datum des Beratungsgesprächs: 29.05.2013

Vorgangsnummer: 2013-B-014

Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung folgende ZVT empfohlen (G-BA 2013):

*„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist [...]*

- a) *in der Monotherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid) [...]“ (G-BA 2013).*

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht.*

Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dem Vorschlag des G-BA zur ZVT wird in der Indikation A (Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum [OAD] bei Metforminunverträglichkeit) gefolgt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Niederschrift des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt (G-BA 2013).

Die Indikationen von Empagliflozin sind der Fachinformation zu Empagliflozin (Jardiance®) entnommen (EMA 2015).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Dezember 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf), abgerufen am: 15.12.2015.
2. G-BA 2013. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2013-B-014 Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Data on file*.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Zusammenfassung 3.2.1**

Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Dabei tritt eine Insulinresistenz in den meisten Fällen gemeinsam mit einer abdominalen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird. Makrovaskuläre Komplikationen betreffen Herz, Gehirn und periphere Arterien; mikrovaskuläre Komplikationen betreffen Retina, Nieren und Nerven.

Die Normalisierung des Blutzuckerwerts stellt das zentrale Therapieziel in der Behandlung des T2DM dar, um mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen zu vermeiden. Darüber hinaus werden in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) auch die Normalisierung des Blutdrucks und eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Diabetikern als weitere Therapieziele angeführt.

T2DM ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. In der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“, die von der Bundesärztekammer (BÄK), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ], der Deutschen Diabetes Gesellschaft [DDG], der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [DEGAM], der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin [DGIM] und dem Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland [VDBD]) herausgegeben wurde, findet sich folgende Definition der Erkrankung: „Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Als Typ-2-Diabetes wird die Form des Diabetes bezeichnet,

die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist“ (BÄK et al. 2013b).

### **Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Entstehung des T2DM ist multifaktoriell. Hierbei spielen die genetische Prädisposition, die Insulinresistenz und Umweltfaktoren eine Rolle (Kellerer und Häring 2011).

Das Auftreten einer Insulinresistenz wird neben erblichen Anlagen durch bestimmte Lebensgewohnheiten (Ernährung, Bewegungsmangel) begünstigt (Kellerer 2001). Ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der Insulinresistenz ist die Zirkulation von vermehrt vorhandenen Fettsäuren, wie sie bei übergewichtigen Menschen der Fall ist. Diese freien Fettsäuren reduzieren die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur, indem sie die Insulinvermittelte Glukoseaufnahme in die Zellen hemmen (Aganović und Dušek 2007). Durch die Insulinresistenz der Insulinrezeptoren kann die Glukose nicht in die Körperzellen und in die Leber aufgenommen werden. Der daraus resultierende erhöhte Glukosespiegel im Blut induziert eine gesteigerte Insulinsekretion der Beta-Zellen, was zuerst zu einer Hyperinsulinämie und später zur Erschöpfung und Zerstörung der Beta-Zellen führt (Aganović und Dušek 2007; Kellerer 2001). Die Insulinresistenz und die verminderte Insulinfreisetzung aufgrund der gestörten Beta-Zell-Funktion sowie die Reduktion der Beta-Zell-Masse führen zum Anstieg des Blutzuckerspiegels und zur Entwicklung des T2DM (Kellerer 2001; Kellerer und Häring 2011). Erhöhte Blutzuckerspiegel selbst entfalten ihrerseits eine schädigende Wirkung auf die Körperzellen, so dass die Insulinresistenz weiter ansteigt und die Beta-Zell-Funktion zusätzlich reduziert wird (Del Prato 2009; Solomon et al. 2012). Damit bilden Übergewicht bzw. Fettzellen, Insulinresistenz, die insulinproduzierenden Beta-Zellen und der Blutzucker selbst ein System aus sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren, die das Krankheitsbild des Diabetes maßgeblich bestimmen. Während die Insulinresistenz über die Zeit meist relativ stabil bleibt, schreitet die Beeinträchtigung der Beta-Zell-Funktion im Krankheitsverlauf weiter fort und scheint für die Progression des Diabetes mellitus (DM) im Wesentlichen verantwortlich zu sein (Kellerer und Häring 2011).

Über welche Mechanismen Adipositas und Bewegungsmangel zur Verstärkung der Insulinresistenz führen, ist noch nicht genau bekannt. Man geht davon aus, dass zunehmendes Übergewicht sowohl zu einer Größen- als auch Funktionsänderung der Fettzellen führt, die mit einer veränderten Freisetzung von Botenstoffen aus dem Fettgewebe einhergehen, was einen Effekt auf die Insulinwirkung hat (Kellerer 2001). Diese Botenstoffe sind es auch, die außer zu einer erhöhten Insulinresistenz auch zu erhöhtem Blutdruck und kardiovaskulären Veränderungen führen (Tchernof und Després 2013).

Die Insulinresistenz tritt daher in den meisten Fällen mit einer abdominalen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer und Häring 2011). Beide Phänomene, metabolisches Syndrom und Diabetes, sind über die schädigenden Einflüsse von zu vielen freien Fettsäuren im Blut und erhöhtem Blutzucker pathophysiologisch eng miteinander verbunden. Daher haben >80 % aller Diabetiker ein meta-

bolisches Syndrom (Alexander et al. 2003). Das klinische Krankheitsbild des T2DM entwickelt sich unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren. Nach Angaben der NVL zählen dazu folgende Faktoren (BÄK et al. 2013b):

- *Familiäre Belastung*
- *Höheres Lebensalter*
- *Lebensstilfaktoren (sozialer Status, Bewegungsmangel, ballaststoffarme, fettreiche Kost, Rauchen)*
- *Metabolisches Syndrom (Hauptmerkmale: abdominale Adipositas [Taillenumfang: Männer >94 cm, Frauen >80 cm], Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie [Merkmal nur in Definition der World Health Organization, WHO], Hypertonie)*
- *Medikamente, die den Glukosestoffwechsel verschlechtern*
- *Gestationsdiabetes*
- *Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen*

### **Krankheitsverlauf**

Im Anfangsstadium der Erkrankung ruft T2DM meist keine oder nur unspezifische Symptome hervor, weshalb die Erkrankung oftmals über lange Zeit unentdeckt bleibt und die Diagnose häufig als Zufallsbefund gestellt wird (BÄK et al. 2013b; Matthaei et al. 2011). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen bei ca. 20-30 % der Patienten schon diabetische Folgeerkrankungen vor (Kellerer und Häring 2011). Die Mehrzahl der Folgeerkrankungen von T2DM resultiert aus Angiopathien, wobei insbesondere Augen, Nieren, Nerven und das Herz-Kreislauf-System betroffen sind (BÄK et al. 2013b). Klinische Ausprägung und Schwere der Gefäßveränderungen hängen von ihrer Lokalisation sowie der Größe der beteiligten Gefäßareale ab und entsprechend werden eine mikrovaskuläre und makrovaskuläre Ätiologie unterschieden (Janka 2011).

Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Retina und Niere und können zu Sehinderung bis hin zur Erblindung sowie zur Niereninsuffizienz führen (Janka 2011). Eine Niereninsuffizienz entwickelt sich im Krankheitsverlauf bei 20-40 % aller Diabetiker (definiert ab Mikroalbuminurie bzw. glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $<60 \text{ ml/kg/1,73 m}^2$ ) (BÄK et al. 2010). Daten aus einer aktuellen epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen besagen, dass bei 27,7 % der Typ-2-Diabetiker eine chronische Nierenerkrankung (CKD)-Stadium 3 (eGFR  $\geq 30$  bis  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) vorliegt und bei 1,4 % ein CKD-Stadium 4 (eGFR  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Diese Zahlen können dabei eine Unterschätzung der Patienten mit eGFR  $<60 \text{ ml/kg/1,73 m}^2$  darstellen, da Hämodialyse-Patienten sowie Patienten nach einer Nierentransplantation ausgeschlossen wurden (Merker et al. 2012a). Des Weiteren kommt es im Verlauf der Erkrankung häufig auch zu peripherer und autonomer Neuropathie (BÄK et al. 2011). Im Zuge der Neuropathie steigt das Risiko einer gestörten Wahrnehmung von Hypoglykämien (BÄK et al. 2011). Außerdem wird die Entwicklung des diabetischen Fußsyndroms begünstigt, welches sowohl durch mikrovaskuläre Veränderungen mit

diabetischer Neuropathie, als auch durch makrovaskuläre Veränderungen mit kritischer Ischämie ausgelöst werden kann (Lobmann und Balletshofer 2011).

Makrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Herz, Gehirn sowie die peripheren Arterien. Zu den häufigsten makrovaskulären Komplikationen eines DM zählen der Myokardinfarkt und der Schlaganfall (Janka 2011). Patienten mit T2DM unterliegen einem zwei- bis vierfach erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung und einem drei- bis siebenfach erhöhten Risiko für ein tödliches kardiales Ereignis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Haffner et al. 1998; Smiley et al. 2001). Ca. 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, welche die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen (BÄK et al. 2013b). Das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch die bei T2DM häufig auftretende Komorbidität Hypertonie erhöht und eine effektive Blutdrucksenkung führt zu einer Verminderung der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen.

Die Prävalenz des Bluthochdrucks ist bei Typ-2-Diabetikern bis zu dreimal höher als bei Patienten ohne T2DM. Dies bestätigen Daten aus einer aktuell durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen sowie eine versorgungsepidemiologische Datenerhebung auf Basis einer Versichertenstichprobe (Allgemeine Ortskrankenkasse [AOK] Hessen/Kassenärztliche Vereinigung [KV] Hessen) (Merker et al. 2012b; PMV Forschungsgruppe 2013a). Eine Erklärung hierfür ist, dass die bei Typ-2-Diabetikern bestehende Insulinresistenz und Gewebshormone aus dem Fettgewebe durch verschiedene Mechanismen die Entwicklung eines Bluthochdrucks fördert (Aganović und Dušek 2007; Tchernof und Després 2013). Neben der Hypertonie trägt auch das bei vielen Typ-2-Diabetikern bestehende Übergewicht dazu bei, das Risiko für das Auftreten anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu fördern oder bereits vorhandene zu verstärken.

## Diagnose

Sofern die „Symptome eines Diabetes mellitus (d. h. Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie) und/oder erhöhtes Diabetesrisiko und/oder auffällige Gelegenheitsplasmaglukose“ vorliegen, erfolgt die Diagnostik in mehreren Stufen (BÄK et al. 2013b). Dies kann zum einen über die Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (HbA1c) und zum anderen über die venöse Plasmaglukose erfolgen (Abbildung 3-1) (BÄK et al. 2013b).

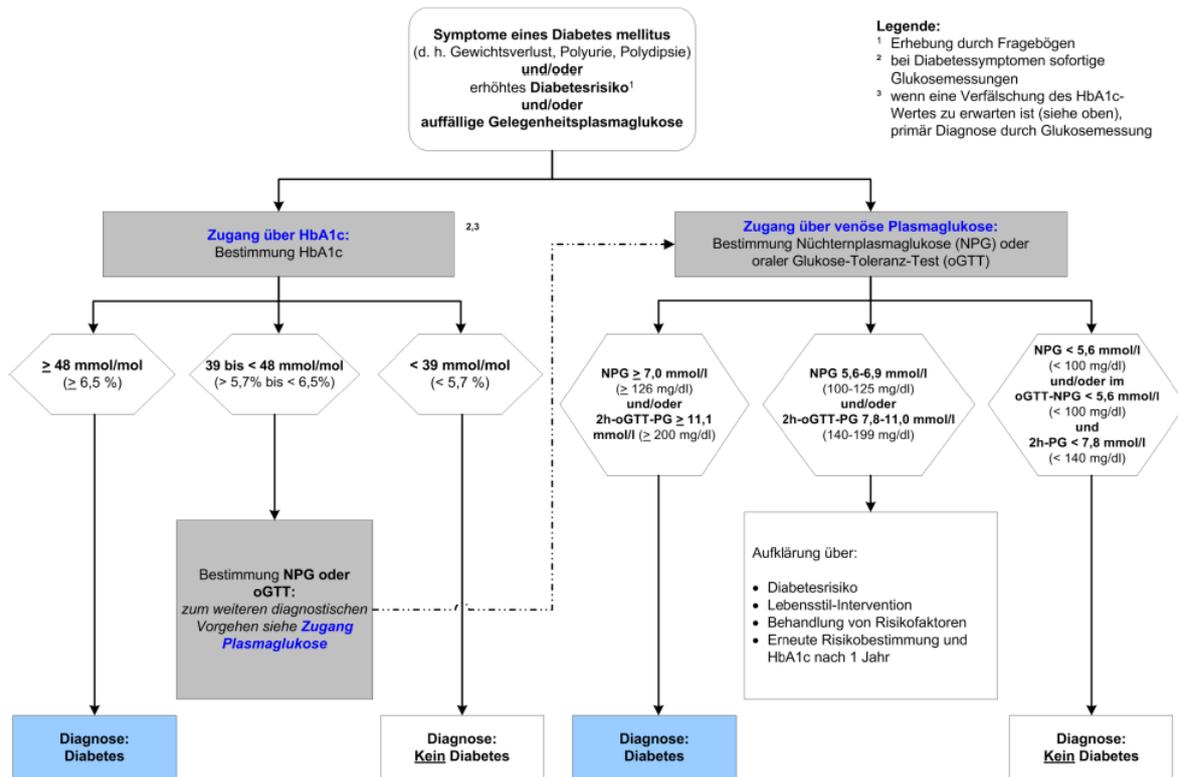


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM

Quelle: (BÄK et al. 2013b)

### Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Daten von Stichtagerhebungen in deutschen hausärztlichen Praxen lassen vermuten, dass die Prävalenz von T2DM bei Männern höher ist als bei Frauen. Demnach trat T2DM mit einer Prävalenz von 15,3 % (18,2 % Männer und 13,2 % Frauen) auf und war damit eine der häufigsten Behandlungsdiagnosen in der primärärztlichen Versorgung (Wittchen et al. 2007). Dagegen zeigt eine Analyse von Routinedaten einer der größten deutschen Krankenkassen ein gegensätzliches Geschlechterverhältnis. Ausgehend von einer allgemeinen T2DM-Prävalenz von 16,8 % waren mehr Frauen (17,7 %) als Männer (15,7 %) betroffen (Wilke et al. 2014).

### Altersspezifische Besonderheiten

Die Prävalenzrate des T2DM zeigt mit zunehmendem Alter für beide Geschlechter einen deutlichen Anstieg (Hauner et al. 2007; Häussler et al. 2006). Während bei den 50- bis 54-Jährigen nur 12,3 % (Männer 16,3 %; Frauen 9,7 %) betroffen sind, liegt der Anteil bei den 70- bis 74-Jährigen bei 28,9 % (Männer 31,8 %; Frauen 26,9 %) (Wittchen et al. 2007). Die Analyse von Routinedaten der GKV bestätigte diesen Trend. Bei den 50- bis 54-Jährigen litten nur 9,7 % an T2DM (Männer 11,5 %; Frauen 7,9 %), wohingegen bei den 70- bis 74-Jährigen bereits 35,2 % (Männer 37,6 %; Frauen 33,1 %) betroffen waren (Wilke et al. 2014). Aufgrund des steigenden Bevölkerungsanteils mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit

dem weit verbreiteten Bewegungsmangel kann eine Senkung des Erstmanifestationsalters des T2DM beobachtet werden (AkdÄ 2009).

### **Therapieziele und Behandlungsoptionen**

Die Normalisierung des Blutzuckerwerts stellt das zentrale Therapieziel in der Behandlung des T2DM dar. Darüber hinaus werden in der NVL auch die Normalisierung des Blutdrucks und eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Diabetikern als weitere Therapieziele angeführt (BÄK et al. 2013b).

Die deutschen Leitlinien der DDG und AkdÄ sowie die NVL zur Therapie des T2DM stimmen darin überein, dass die Therapieziele für jeden Patienten individuell festgelegt werden sollen (AkdÄ 2009; BÄK et al. 2013b; Matthaei et al. 2009): „*Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen unter anderem ab von: Patientenpräferenz, (Ko-) Morbidität, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, sozialen und kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitsmarktsituation).*“ (BÄK et al. 2013b). Dabei sollen „*für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden: Lebensstil, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus, Körpergewicht, Blutdruck*“ (BÄK et al. 2013b). Wegen des progredienten Charakters der Erkrankung und der Bedeutung eventueller Komorbiditäten empfiehlt sowohl die Behandlungsleitlinie der DDG als auch die NVL einen Stufenplan für die Therapie, der sich nach der Art und dem Stadium der Erkrankung und ihrer Folgekomplikationen sowie nach den individuellen Patientenbedürfnissen richtet (BÄK et al. 2013b; Matthaei et al. 2009). Ein entscheidender Faktor zur Beeinflussung des Behandlungserfolgs – bestehend aus glykämischer Kontrolle einerseits und Verträglichkeit und Sicherheit andererseits – ist die für den jeweiligen Patienten angemessenste Therapiewahl (BÄK et al. 2013b). Der therapiesteuernde Parameter der Diabetesbehandlung ist der HbA1c-Wert (Matthaei et al. 2009), mit dem der durchschnittliche Plasmaglukosespiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt wird (Reinauer und Scherbaum 2009). Zur Prävention von Folgekomplikationen wird in der NVL ein HbA1c-Bereich von 6,5-7,5 % angestrebt (BÄK et al. 2013b). Therapieziel ist ein frühes Erreichen von HbA1c- und Blutdrucksenkung, weil bedingt durch ein sogenanntes „metabolisches Gedächtnis“ dadurch langfristig das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen verringert wird (Holman et al. 2008a; Holman et al. 2008b). Zudem handelt es sich bei Typ-2-Diabetikern unter Monotherapie um Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium, und es sollte daher versucht werden, die verbliebene Beta-Zell-Funktion frühestmöglich zu schonen: Bei Beginn einer Diabetes-erkrankung haben die meisten Patienten bereits 70–80 % ihrer Beta-Zell-Funktion verloren und im Verlauf der Erkrankung nimmt sie weiter ab (DeFronzo und Abdul-Ghani 2011). Dabei haben sich Antidiabetika mit Wirkmechanismen, die nicht direkt an der Beta-Zelle ansetzen, als schonender erwiesen als z.B. Sulfonylharnstoffe (Kahn et al. 2011). Die therapieinduzierte Senkung des HbA1c mit insulinotrop wirkenden Antidiabetika ist mit dem Risiko von Hypoglykämien verknüpft. Daher muss die Qualität der Therapie im Zusammenhang beider Parameter, der HbA1c-Senkung und der Vermeidung von Hypoglykämien, beurteilt werden. Das Risikoprofil der Patienten und der HbA1c-Zielwert sind bei der glykämischen Kontrolle besonders zu beachten. Wie in der Action to Control Cardio-

vascular Risk in Diabetes (ACCORD)-Studie gezeigt wurde, ist eine sehr intensive Therapie, d. h. ein HbA1c-Wert unter 6,0 %, bei Hochrisikopatienten mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (Gerstein et al. 2008).

### ***Nichtmedikamentöse Maßnahmen***

Die Behandlung eines Typ-2-Diabetikers beginnt nach Diagnosestellung in der Regel mit einer Ernährungsumstellung, der Empfehlung zu mehr Bewegung und körperlicher Aktivität sowie der Einschreibung in Schulungsprogramme, in denen die Prinzipien der Ernährungs- und Bewegungstherapie vermittelt werden (BÄK et al. 2013b; Matthaie et al. 2009). Wird durch die nichtmedikamentöse Basistherapie nach drei bis sechs Monaten das individuelle HbA1c-Ziel nicht erreicht, wird als nächster Schritt eine pharmakologische Therapie eingesetzt (BÄK et al. 2013b).

### ***Pharmakologische Therapie***

Zur pharmakologischen Therapie von T2DM stehen Medikamente aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Biguanide (Metformin), Sulfonylharnstoffe, Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, natriumabhängiger Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose linked Transporter, SGLT)-2-Inhibitoren, Glucagon-like Peptid 1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) und Insuline. Eine untergeordnete Rolle im Versorgungsalltag spielen Alpha-Glukosidase-Hemmer, Glinide und Glitazone (BÄK et al. 2013b). Nach der nicht-medikamentösen Basistherapie wird als zweite Stufe zusätzlich eine medikamentöse Monotherapie eingesetzt (Abbildung 3-2).

Hierbei ist Metformin *„aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate“*, das Antidiabetikum der ersten Wahl (BÄK et al. 2013b). Liegt eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin vor (siehe 3.2.2) werden verschiedene OAD sowie Insulin empfohlen (Abbildung 3-2) (BÄK et al. 2013b). Dabei werden in den Leitlinien für die Monotherapie im Falle einer Metforminunverträglichkeit Sulfonylharnstoffe als Therapeutika der zweiten Wahl empfohlen (AkdÄ 2009; BÄK et al. 2013b). Für diese Gruppe der Antidiabetika konnte in der Monotherapie eine dosisabhängige Reduktion der Plasmaglukose und des HbA1c-Wertes sowie eine Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen gezeigt werden (Patel et al. 2008; UKPDS 1998a). Allerdings gelten Sulfonylharnstoffe für die Langzeitmonotherapie als weniger geeignet, weil ihre Wirkung mit der Zeit nachlässt. *„Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet“* (BÄK et al. 2013b). *„Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen“* (BÄK et al. 2013b). Aufgrund der vielen Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen besteht ein Bedarf an alternativen

Therapieoptionen in der Monotherapie bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin. Wird durch die Monotherapie nach drei bis sechs Monaten das individuelle Therapieziel (HbA1c 6,5-7,5 %) nicht erreicht, sollte als dritte Stufe eine orale Zweifachtherapie oder eine Therapie mit Insulin allein eingesetzt werden. Kann auch durch die Zweifach- oder Insulintherapie nach drei bis sechs Monaten das individuelle HbA1c-Therapieziel nicht erreicht werden, wird als nächste Eskalationsstufe eine orale Dreifachtherapie (ggf. in Verbindung mit zusätzlicher Insulingabe; DDG/DGIM) oder eine intensivier(re) Insulintherapie (DEGAM/AkdÄ) empfohlen (Abbildung 3-2) (BÄK et al. 2013b). Die Vor- und Nachteile der einzelnen Substanzklassen von Antidiabetika werden in Abschnitt 3.2.2 unter „Gegenüberstellung der in Deutschland verwendeten Antidiabetika“ aufgeführt. Bei der Auswahl der Medikamente sollte die Komorbidität sowie die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden (BÄK et al. 2013b). Patienten, die eine orale Zwei- oder Mehrfachtherapie oder eine Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne weiterem/n OAD) benötigen, weisen in den meisten Fällen schon eine entsprechend lange Krankheitsdauer und Komorbiditäten auf, weshalb gerade für diese Patienten ein Bedarf an neuen Medikamentenkombinationen besteht, die sich in den Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe optimal ergänzen und gegenseitig durch unterschiedliche Wirkansätze (auch betreffend der möglichen Nebenwirkungen) therapieoptimierend einsetzen lassen.

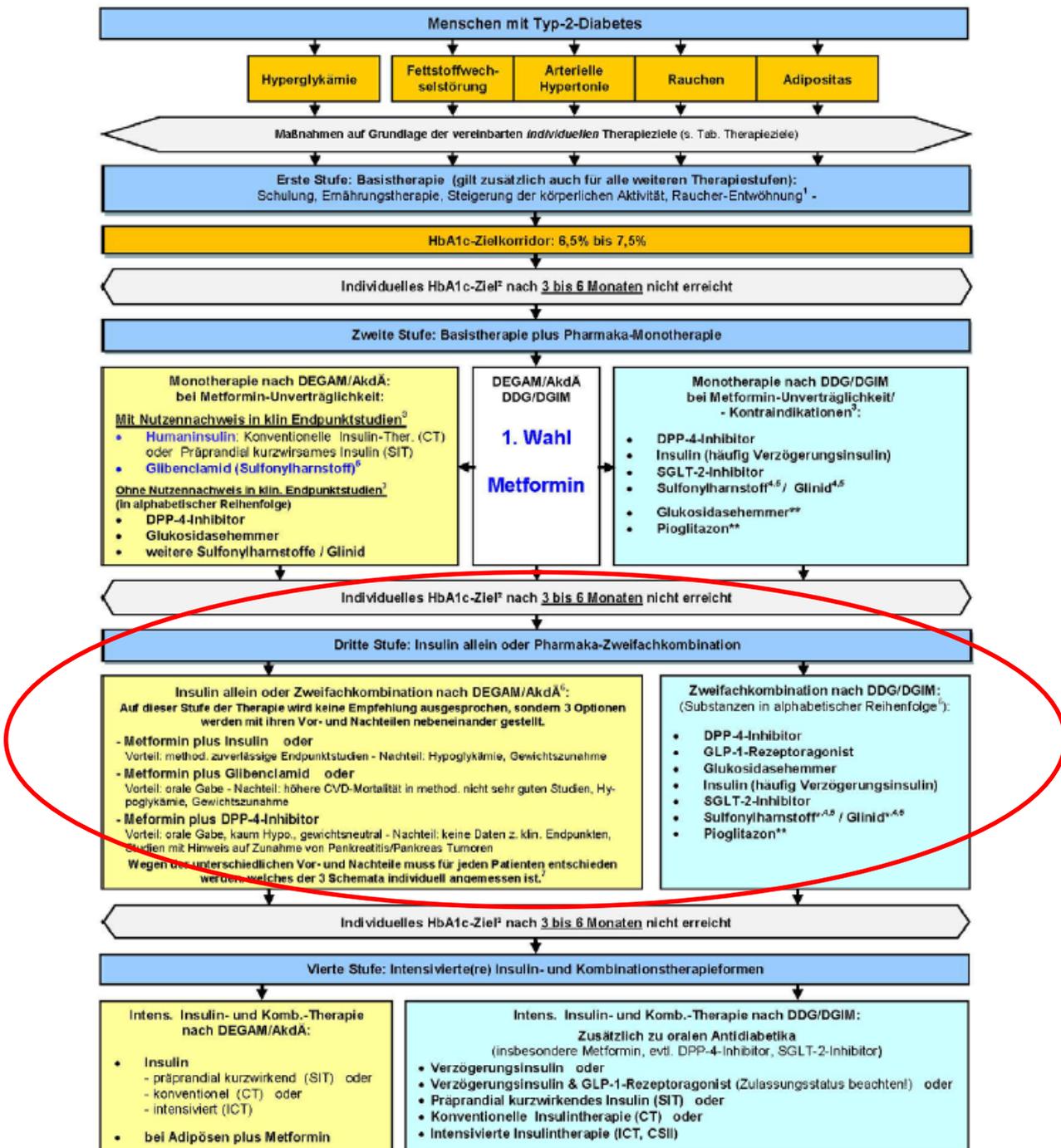


Abbildung 3-2: Therapie des T2DM

Quelle: (BÄK et al. 2013b)

### Behandlungssituation in Deutschland

Da zur Behandlungsweise der Typ-2-Diabetiker in Deutschland kaum allgemein zugängliche Daten zur Verfügung stehen, wurde auf Daten der PMV-Studie sowie des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers zurückgegriffen. In der nachfolgenden Tabelle 3-A wird die Häufigkeit der Erstverordnung von Antidiabetika, basierend auf Daten einer Versorgungsforschungsgruppe,

dargestellt (PMV Forschungsgruppe 2013a). Hieraus wird deutlich, dass Metformin in der Erstverordnung das am häufigsten verschriebene Medikament darstellt, gefolgt von den Sulfonylharnstoffen. Es wird auch die Gesamtpopulation dargestellt, auf die sich diese Zahlen beziehen, um deutlich zu machen, dass nicht alle Patienten der betrachteten Population Medikamente verschrieben bekommen haben.

Tabelle 3-A: Erstverordnung eines Antidiabetikums im 7-Jahres-Zeitraum post Inzidenzdatum: Art und Anteil mit Antidiabetika (Untergruppen)\*

<b>Antidiabetika</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>% der Gesamt-population (n=3.892)</b>	<b>% der Patienten mit Verschreibungen (n=2.367)</b>
Metformin	1.279	32,9	54,0
Sulfonylharnstoffe	732	18,8	30,9
Alpha-Glukosidase-Hemmer	56	1,4	2,4
Glinide	38	1,0	1,6
Glitazone	10	0,3	0,4
DPP-4-Inhibitoren	4	0,1	0,2
GLP-1-RA	k. A.	k. A.	k. A.
Kombinationen oraler Antidiabetikaa	2	0,1	0,1
Sonstige Antidiabetika	2	0,1	0,1
Insuline	159	4,1	6,7
Metformin+Sulfonylharnstoffe	50	1,3	2,1
Metformin+Glinide	6	0,2	0,3
Metformin+Glitazone	5	0,1	0,2
Metformin+Alpha-Glukosidase-Hemmer	2	0,1	0,1
Sulfonylharnstoffe+Alpha-Glukosidase-Hemmer	4	0,1	0,2
Insulin+Sulfonylharnstoffe	5	0,1	0,2
Insulin+Metformin	9	0,2	0,4
Insulin+Glinide	1	0,0	0,0
Insulin+Alpha-Glukosidase-Hemmer	1	0,0	0,0
Insulin+Metformin+Sulfonylharnstoffe	2	0,1	0,1
Total	2.367	61	100,0
Quelle: (PMV Forschungsgruppe 2013a), modifiziert			
DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten; k.A.: keine Angabe; n: Anzahl			
a: Nicht näher definierte Kombinationen oraler Antidiabetika			
*Keine Unterscheidung in den PMV-Daten zwischen Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) und Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM); aufgrund der getroffenen Einschränkung auf Patienten $\geq 40$ Jahre dürften die Zahlen vor allem für Typ-2-Diabetiker gelten			

Da sich die in Tabelle 3-A angegebenen Werte sowohl auf Patienten mit T2DM als auch auf Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) beziehen, werden in Tabelle 3-B zusätzlich Daten für Typ-2-Diabetiker aus dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer dargestellt. Der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer erfasst die Daten von mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzten (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen anonymisierten Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückreichen. Für die Generierung der in Tabelle 3-B dargestellten Daten wurden 991 Praxen mit insgesamt 1.248 hausärztlich tätigen Allgemeinärzten und Internisten eingeschlossen. Insgesamt wurden die Daten von 2.369.123 Patienten im Untersuchungszeitraum von April 2014 bis März 2015 erhoben. Davon hatten 164.597 Patienten einen diagnostizierten T2DM, von denen 125.733 Patienten (werden in Tabelle 3-B als 100 % angenommen) therapiert wurden. Dies entspricht hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland 5.996.439 Patienten mit einem diagnostizierten T2DM. Davon wurden hochgerechnet 4.580.583 T2DM-Patienten therapiert. Untersuchungen zeigen eine hohe Datenvalidität des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer auch im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Datenbanken (Becher et al. 2009).

Tabelle 3-B: Therapie einer prävalenten Kohorte von Typ-2-Diabetikern

<b>Antidiabetika</b>	<b>Anzahl Patienten (absolut)</b>	<b>Anzahl Patienten (hochgerechnet)</b>	<b>Angaben in %</b>
Monotherapie OAD	66.074	2.407.144	52,6%
Zweifachtherapie OAD	23.082	840.901	18,4%
Dreifachtherapie OAD	2.892	105.359	2,3%
Mehrfachtherapie (4 und mehr OAD)	114	4.153	0,1%
Insulin+OAD	14.966	545.227	11,9%
Insulin ohne OAD oder GLP-1-RA	16.757	610.475	13,3%
Therapien mit GLP-1-RA	1.839	66.997	1,5%
Summe	125.724	4.580.255	100,0%
Quelle: (IMS Health 2015)			
GLP-1-RA: Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten; OAD: Orales Antidiabetikum			

### **Zielpopulation Indikation A (Monotherapie)**

Eine Behandlung mit Jardiance<sup>®</sup> in der Monotherapie ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit, Gegenanzeigen oder nicht ausreichender Wirksamkeit als ungeeignet erachtet wird (EMA 2015b).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Zusammenfassung 3.2.2**

Das Therapieziel der Behandlung des T2DM ist eine blutzuckersenkende Therapie bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen sowie die Vermeidung von Folgekomplikationen. Hierbei ist der besonderen Situation des Patienten hinsichtlich Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Begleiterkrankungen Rechnung zu tragen, wie dies internationale und nationale Leitlinien der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) und der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie (EASD) sowie die aktuelle NVL zur Therapie des T2DM vorsehen.

In der Deklaration von St. Vincent (1989) und in den nationalen Disease-Management-Programmen (DMP) wird gefordert, dass der Vermeidung von Symptomen der Erkrankung, der Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie sowie schwerer Stoffwechsellentgleisungen und der Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstiger Morbidität und Mortalität eine zentrale Bedeutung zukommt.

Neben der Senkung des Blutzuckers ist der Vermeidung von Hypoglykämien bei der Therapieentscheidung höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine unter Umständen lebensbedrohliche akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. Der Vermeidung einer Gewichtszunahme kommt ebenfalls eine zentrale Bedeutung zu, da eine abdominale Adipositas die periphere Insulinresistenz steigert und Diabetes sowie das oft gleichzeitig vorliegende metabolische Syndrom verstärkt. Nach Daten des prospektiven Diabetesregisters (DiaRegis) und aktuell in Deutschland erhobener epidemiologischer Daten liegt bei ca. 80 % der Typ-2-Diabetiker bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Bluthochdruck vor. Trotz antihypertensiver Behandlung erreichen etwa 45 % der Diabetiker nicht den heute angestrebten Blutdruck-Zielbereich. Insgesamt sollten Antidiabetika gewählt werden, die in optimaler Weise einen neutralen oder günstigen Einfluss auf das Gewicht, den Blutdruck und die Hypoglykämiegefahr aufweisen.

Alle derzeit verfügbaren Therapeutika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften immer nur für ein definiertes Patientenkollektiv geeignet. Im klinischen Versorgungsalltag können immer noch nicht alle Patienten

aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Vorerkrankungen oder unzureichender Wirksamkeit adäquat gemäß den oben stehenden Zielen behandelt werden.

Sulfonylharnstoffe führen zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko. DPP-4-Inhibitoren bergen zwar kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko, jedoch führen sie im Gegensatz zu SGLT-2-Inhibitoren nicht zu einer Reduktion von Gewicht und Blutdruck. Empagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren bieten somit in der Summe einen klaren Vorteil in der Behandlung von Patienten mit T2DM und den genannten Komorbiditäten.

Insbesondere Patienten in der Monotherapie, die eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin aufweisen, benötigen alternative Therapieoptionen und Medikamente, die in der Monotherapie eine vergleichbare Wirksamkeit mit positiven Effekten auf HbA1c, Gewicht und Blutdruck aufweisen und dabei wenige Nebenwirkungen besitzen.

Empagliflozin besitzt einen Wirkmechanismus, der anders als herkömmliche blutzuckersenkende Medikamente nicht ins insulinabhängige körpereigene System eingreift. Empagliflozin bewirkt keine Umverteilung der Glukose, wie dies bei den konventionellen, die Insulinsensitivität oder Insulinsekretion fördernden Antidiabetika der Fall ist, sondern führt gezielt zur Ausscheidung überschüssiger Glukose und entlastet damit das metabolische und kardiovaskuläre System.

Empagliflozin erscheint daher besonders geeignet bei Patienten mit einer Nierenfunktion  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bei denen aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin eine alternative Therapieoption mit möglichst wenigen Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) und dabei guter Wirksamkeit benötigt wird.

Vertreter von Gesundheitsministerien und Patientenorganisationen aus allen europäischen Ländern berieten mit Diabetes-Experten unter der Schirmherrschaft der Regionalbüros der WHO und der International Diabetes Federation (IDF) vom 10.-12. Oktober 1989 in St. Vincent (Italien) über Herausforderungen und Anforderungen an eine zukünftige Diabetestherapie. Sie verabschiedeten folgende Empfehlungen und hielten es für dringlich, diese in allen Ländern Europas zwecks Umsetzung vorzulegen:

*„Anhaltende Verbesserung der gesundheitlichen Situation und ein normales Leben hinsichtlich Lebensqualität und Lebensdauer“*,

*„Prävention und Therapie des Diabetes und seiner Komplikationen durch Einsatz vorhandener Möglichkeiten und Intensivierung der Forschungsarbeit“* (Regionalbüros für Europa von WHO und IDF 1989).

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des T2DM liegt in der Erreichung einer möglichst hohen Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von

Nebenwirkungen. Das schließt ebenso die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009) sowie die Senkung des Blutdrucks ein, da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert werden kann (IQWiG 2011). Diese Ziele werden auch im Rahmen der nationalen DMP zu T2DM verfolgt (IQWiG 2011):

- *„Vermeidung von Symptomen der Erkrankung einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen,*
- *Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,*
- *Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),*
- *Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“*

Als allgemeine Therapieziele für den T2DM gelten auf Basis der NVL (BÄK et al. 2013b):

- *Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität*
- *Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung*
- *Verminderung eines Krankheitsstigmas*
- *Behandlungszufriedenheit*
- *Förderung der Therapieadhärenz*
- *Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen*
- *Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)*
- *Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms*
- *Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung*
- *Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten*
- *Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)*
- *Reduktion von Morbidität und Mortalität.*

### **Gegenüberstellung der in Deutschland verwendeten Antidiabetika**

Metformin hemmt die Wirkung von Glucagon und damit die hepatische Glukoseproduktion (Miller et al. 2013). Es ist aufgrund seiner günstigen Eigenschaften (z. B. Gewichtsneutralität, keine Hypoglykämiegefahr) sowie der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Blutzuckereinstellung und der Reduktion des mikro- und makrovaskulären Risikos das Therapeutikum der ersten Wahl und wird sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen OAD oder Insulin eingesetzt (BÄK et al. 2013b). Als Nebenwirkungen treten sehr häufig gastrointestinale Beschwerden auf (BÄK et al. 2013b). Aufgrund des Risikos von potentiell lebensbedrohlichen Laktatazidosen unter Metformin-Therapie sind Kontraindikationen, wie Nierenversagen/Störung der Nierenfunktion, diabetische Ketoazidose oder Leberinsuffizienz, besonders sorgfältig zu beachten (AbZ-Pharma 2014b; BÄK et al. 2013b).

Sulfonylharnstoffe (z. B. Glimepirid, Glibenclamid) stimulieren unabhängig vom Glukosespiegel die Sekretion von Insulin (Panten et al. 1996.). Die Wirksamkeit dieser Substanzklasse hinsichtlich der Senkung der Plasmaglukose/des HbA1c ist gut belegt (BÄK et al. 2013b). Sie werden sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen OAD oder Insulin angewendet. Häufige Nebenwirkungen unter der Therapie mit Sulfonylharnstoffen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Nachteilig ist, dass die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe mit der Zeit nachlässt (Kahn et al. 2006). Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos zeigt sich bei einer insgesamt nicht eindeutigen Datenlage teilweise eine Gleichwertigkeit, eher allerdings eine Unterlegenheit von Sulfonylharnstoff versus Placebo. Ergebnisse der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) weisen für die Kombination Metformin+Glibenclamid auf eine Erhöhung kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität hin (BÄK et al. 2013b; UKPDS 1998a). Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestlaufzeit von 6 Monaten zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sulfonylharnstoff und Placebo für folgende Endpunkte (Monami et al. 2013):

- Gesamtsterblichkeit Odds Ratio (OR): 1,21; 95 %-KI: [0,38; 3,82] (drei Studien)
- Kardiovaskuläre Sterblichkeit (OR): 1,55; 95 %-KI: [0,17; 13,64] (drei Studien)
- Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) (OR): 0,87; 95 %-KI: [0,71; 1,07] (zwei Studien)

Demgegenüber zeigten eine Meta-Analyse (Forst et al. 2013) sowie mehrere Head-to-Head-Studien oder retrospektive Analysen sogar eher ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Sulfonylharnstoffe an (Evans et al. 2006; Gallwitz et al. 2012; Johnson et al. 2005; Schramm et al. 2011). Selbst die Nationale VersorgungsLeitlinie weist auf Basis der Ergebnisse der UKPDS darauf hin, dass die Kombination Metformin+Glibenclamid möglicherweise mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht (BÄK et al. 2013b, UKPDS 1998b, 1998c). Aufgrund von Kontraindikationen (z. B. schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung) sind Sulfonylharnstoffe nicht für alle Patienten geeignet (AkdÄ 2009; Matthaei et al. 2009; Sanofi 2015; STADApharm 2014).

Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol) verhindern die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden im Darm, wodurch die Glukoseaufnahme ins Blut reduziert wird (AbZ-Pharma 2014a; Sanofi 2010). Acarbose kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden (AbZ-Pharma 2014a). Als Nebenwirkungen treten häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Flatulenz, Bauchkrämpfe) auf, was oft zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führt (AbZ-Pharma 2014a; Sanofi 2010). Zu den Kontraindikationen für Acarbose zählen schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (AbZ-Pharma 2014a; AkdÄ 2009; Matthaei et al. 2009). Für die Verordnung spielt diese Substanzklasse kaum eine Rolle (Freichel und Mengel 2013).

DPP-4-Inhibitoren (Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) erhöhen die endogenen Konzentrationen von Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent-insulinotropic-Polypeptide, wodurch glukoseabhängig die Insulinausschüttung gesteigert und die Glucagonsekretion gesenkt wird (Drucker 2007). Bei höheren Glukosewerten scheint der Effekt von DPP-4-Inhibitoren begrenzt, während die Glukoseausscheidung durch SGLT-2-Inhibitoren direkt von der Höhe des Blutzuckers (und der Nierenfunktion) abhängig und gerade auch bei höheren HbA1c-Werten gut einsetzbar ist (Roden et al. 2013). Dabei besitzen DPP-4-Inhibitoren kein substanz eigenes Hypoglykämierisiko und sind gewichtsneutral. DPP-4-Inhibitoren sind zur oralen Kombinationstherapie und zur Kombination mit Insulin zugelassen sowie bei Metformin-Unverträglichkeit auch als Monotherapie (BÄK et al. 2013b). Der anfangs bestehende Verdacht einer erhöhten Inzidenz von Pankreatitiden bzw. Pankreastumoren wurde im Rahmen einer Überprüfung von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) zum Auftreten von Pankreatitiden nicht bestätigt (Egan et al. 2014). Alle bislang zugelassenen DPP-4-Inhibitoren (Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) haben lediglich eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Berlin-Chemie 2015a, 2015b; EMA 2015a; Novartis Pharma 2013). GLP-1-RA (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid, Dulaglutid) stimulieren abhängig vom Glukosespiegel die Insulinsekretion bei gleichzeitiger Senkung der Glucagonsekretion. Sie besitzen dabei kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. In ihrem Review klinischer Head-to-Head Studien der Phase III beschreiben Trujillo et al. (Trujillo et al. 2015), dass es für verschiedene GLP-1-RA zu einer HbA1c- und einer Gewichtsreduktion bei gleichzeitig geringem Hypoglykämierisiko kommt. Im Gegensatz zu Liraglutid und Exenatid sind Dulaglutid und Albiglutid in Deutschland für die Monotherapie bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation zugelassen (AstraZeneca 2015a, 2015b; GlaxoSmithKline 2014; Lilly 2014; Novo Nordisk 2015, Sanofi 2013a, 2013b). Bei der Anwendung von GLP-1-RA werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet (AstraZeneca 2015a, 2015b; GlaxoSmithKline 2014; Lilly 2014; Novo Nordisk 2015, Sanofi 2013a, 2013b).

Insuline werden in der Regel nach Therapieversagen von OAD erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt. Ihr Einsatz ist sinnvoll, wenn die Funktion der Beta-Zelle nicht mehr ausreicht, um den Insulinbedarf zu decken. Sie senken in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik unterschiedlich schnell den Blutzucker. Da sie unabhängig von der Blutzuckerkonzentration wirken, birgt ihre Anwendung ein hohes Risiko für Hypoglykämien;

zudem führen sie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme (Janka 2011; Matthaai et al. 2009). Insbesondere bei den häufig übergewichtigen Typ-2-Diabetikern besteht in den meisten Fällen eine Insulinresistenz, die die Verabreichung hoher Insulindosen notwendig macht (Kahn und Flier 2000). Patienten mit T2DM fürchten bei der Insulintherapie vor allem die Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahme), fühlen sich mit der Injektion überfordert, haben Angst vor der Nadel und vor Schmerzen beim Spritzen und fühlen sich dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Die Angst vor der Insulintherapie wird zusammenfassend als „Psychologische Insulinresistenz“ bezeichnet (Korytkowski 2002; Kulzer 2005).

SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) stellen eine neue Klasse von OAD dar und bieten eine zusätzliche Behandlungsoption mit anderem Wirkmechanismus als bisher verfügbare Antidiabetika. Sie hemmen die SGLT-2 in den proximalen Nierentubuli und bewirken durch verminderte Glukose-Rückresorption die Ausscheidung von Glukose mit dem Urin. Neben einer HbA1c-Senkung führt dies zu einer Abnahme des Körpergewichts, zu einer Blutdrucksenkung sowie einer Verbesserung der Beta-Zell-Funktion und Insulinsensitivität (Boehringer Ingelheim 2010; EMA 2015b; Ferrannini et al. 2014). Die Substanzen haben kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko (Andrianesis und Doupis 2013; Gerich 2010; Rosenwasser et al. 2013). Häufige Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren sind Infektionen des unteren Urogenitaltrakts, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (EMA 2015b). Da der Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren von der Filtrationsleistung der Niere abhängt, soll eine Behandlung nur bei ausreichender Nierenfunktion ( $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) begonnen werden (EMA 2015b). SGLT-2-Inhibitoren sind aufgrund geringer Interaktionen mit allen anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen sowie weiteren gängigen Medikamenten im Rahmen der Diabeteserkrankung gut kombinierbar (EMA 2015b). Zwar bergen auch DPP-4-Inhibitoren kein substanzspezifisches Hypoglykämierisiko, sind oral verabreichbar und mit anderen Antidiabetika kombinierbar (BÄK et al. 2013b), sie führen jedoch nicht zu einer Reduktion von Gewicht und Blutdruck. Außerdem ist die Wirkung der DPP-4-Inhibitoren an eine noch funktionierende Beta-Zelle gebunden, während SGLT-2-Inhibitoren vollständig insulinunabhängig wirken. GLP-1-RA zeigen einen geringen positiven Einfluss auf Gewichtsreduktion bei geringem Hypoglykämierisiko (Trujillo et al. 2015). Jedoch ist ihre Anwendung als Injektion ein klarer Nachteil gegenüber der einfachen oralen Verabreichung von SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin. Wie GLP-1-RA müssen Insuline injiziert werden, was für viele Patienten eine Barriere darstellen kann.

### ***Therapeutischer Bedarf in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern***

Neben den oben genannten allgemeinen Therapiezielen für den T2DM geht die NVL darauf ein, welche Parameter genutzt werden sollen, um individuelle, messbare Therapieziele zu vereinbaren (BÄK et al. 2013b). Darunter fallen Lebensstil, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus, Körpergewicht und Blutdruck.

Des Weiteren hängen laut Leitlinie die Therapieziele der Menschen mit T2DM unter anderem ab von der Patientenpräferenz, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität und sozialen sowie kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitssituation).

Bezugnehmend auf diese Faktoren kann für ein blutzuckersenkendes Medikament die therapeutische Qualität daran gemessen werden, ob es:

- den Glukosestoffwechsel günstig beeinflusst und eine anhaltende Senkung des HbA1c-Werts bewirkt
- Hypoglykämien weitestgehend vermeidet.

Des Weiteren ist bei der hohen Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Typ-2-Diabetikern wichtig, dass sich die blutzuckersenkende Medikation neutral oder sogar positiv auf weitere Parameter auswirkt, die ebenfalls wichtige Therapieziele darstellen:

- Senkung eines erhöhten Gewichts/der Adipositas
- Senkung des Bluthochdrucks
- Das kardiovaskuläre Risiko, das für Patienten mit T2DM in hohem Maße besteht, wird nicht weiter erhöht, sondern ggf. sogar verringert
- Geringe Interaktion mit anderen Medikamenten
- Gute Verträglichkeit.

### ***Anhaltende Senkung des HbA1c-Werts***

Vorrangiges Ziel in der Therapie des T2DM ist die Reduktion der Plasmaglukose zur Primärprävention von Folgekomplikationen. Der Bereich, der erzielt werden soll, liegt für den HbA1c bei 6,5 %-7,5 %, für die Nüchternplasmaglukose bei 5,6-6,9 mmol/l und für die postprandiale Plasmaglukose bei 7,8-11,0 mmol/l (BÄK et al. 2013b).

Eine Studie zur Untersuchung der glykämischen Kontrolle bei 2.023 Patienten mit T2DM aus insgesamt sieben Ländern der europäischen Union kommt zu dem Ergebnis, dass lediglich ein Viertel der Typ-2-Diabetiker nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ca. 2,5 Jahren mit oraler Kombinationstherapie das angestrebte Therapieziel erreichte (Alvarez Guisasola et al. 2008). Auch die "Cost of Diabetes in Europe-Type II (CODE-2)"-Studie, in der Daten von über 7.000 Patienten aus acht europäischen Ländern über einen Zeitraum von sechs Monaten erhoben wurden, zeigt, dass nur 31 % der Typ-2-Diabetiker eine gute glykämische Kontrolle mit einem HbA1c  $\leq$  6,5 % aufwiesen (Liebl et al. 2002). In einer großen Meta-Analyse von insgesamt 218 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde je nach Therapieregime von 25,9 %-63,2 % der Patienten ein HbA1c-Wert  $<$  7 % erreicht (Esposito et al. 2012). Auch Patienten unter Insulintherapie erreichten trotz einer progressiven Erhöhung der Insulindosis während des Behandlungszeitraums nur in 10 % der Fälle den HbA1c-Zielwert von  $<$  7 % (Buysschaert et al. 2012). Diese Studienergebnisse zeigen, dass nach einer Therapiedauer von sechs bis zwölf Monaten mit den vorhandenen Therapieoptionen der HbA1c-Wert bei vielen Patienten nicht im Zielbereich liegt und auch hohe Insulindosen bei diesen Patienten oft nicht zu einer ausreichenden Plasmaglukosesenkung führen (Liebl et al. 2002). Für die Sulfonylharnstoffe ist bekannt, dass ihre

Wirksamkeit mit zunehmender Einnahmedauer nachlässt (Kahn et al. 2006; UKPDS 1998b). Aus diesen Gründen werden dringend neue Therapieoptionen benötigt, welche wie die SGLT-2-Inhibitoren zu einer anhaltenden Senkung des Blutzuckers führen (Boehringer Ingelheim 2014).

### ***Vermeidung von Hypoglykämien***

Die Bedeutung von Hypoglykämien ist seit dem Vorliegen der Ergebnisse der großen Studien wie Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE), ACCORD und Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) in den Mittelpunkt bei der Wahl der pharmakologischen Behandlung des T2DM gerückt (Turnbull et al. 2009). So wurde im Rahmen dieser Studien gezeigt, dass schwere Hypoglykämien Risikofaktoren für Mortalität und kardiale Morbidität darstellen können. Diese Diskussion erfolgt vor allem auf Basis der ADVANCE- und VADT-Studie. Aufgrund ihrer großen Bedeutung werden die Hypoglykämien auch bei den Zielen im deutschen DMP explizit hervorgehoben (IQWiG 2011). Ihre Wichtigkeit spiegelt sich außerdem in bisherigen Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wider, in denen die Verringerung des Auftretens von Hypoglykämien als Zusatznutzen anerkannt wurde. In der Nutzenbewertung von Sitagliptin (Januvia®) wurde beispielsweise in der Monotherapie aufgrund der reduzierten Zahl symptomatischer Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen und der G-BA zieht folgendes Fazit: *„In der Gesamtbetrachtung liegt aufgrund der Daten zu den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien für die Monotherapie mit Sitagliptin bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Therapie mit Glipizid vor.“* (G-BA 2013b). In der Kombinationstherapie Sitagliptin+Metformin wurde bei den Endpunkten symptomatische und schwere Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringen bis beträchtlichen Zusatznutzen gesehen (IQWiG 2013). Der G-BA zieht in dieser Bewertung folgendes Fazit: *„In der Gesamtbetrachtung liegt für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) bzw. gegenüber der Therapie mit Glipizid in Kombination mit Metformin vor, da aufgrund der Ergebnisse zu den symptomatischen bestätigten Hypoglykämien eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt wird.“* (G-BA 2014). In der G-BA-Entscheidung zu der Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) begründet der G-BA seine Entscheidung für einen geringen Zusatznutzen in der Zweifachtherapie folgendermaßen: *„Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Glipizid handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird (G-BA 2013a).“*

In einer Analyse der Daten des DiaRegis wurden bei 10,8 % der Teilnehmer Hypoglykämie-Episoden retrospektiv dokumentiert, wobei in 8,3 % der Fälle Fremdhilfe aufgrund von schweren Hypoglykämien erforderlich war (Tschöpe et al. 2011). 2,9 % der Teilnehmer mussten aufgrund schwerer Hypoglykämien hospitalisiert werden. In diese Analyse wurden Patienten mit T2DM eingeschlossen, die mit einem oder zwei OAD behandelt wurden (84 % erhielten Metformin, 28,8 % Sulfonylharnstoffe, 2,7 % Alpha-Glukosidase-Hemmer, 4,5 % Glinide, 6,3 % Thiazolidindione, 4,9 % DPP-4-Inhibitoren; davon erhielten 68,6 % eine Monotherapie und 31,4 % eine Zweifachtherapie) und bei denen der behandelnde Arzt eine Therapieänderung für nötig hielt. Unter den betrachteten Therapien stellt die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung von Hypoglykämien dar (Odds Ratio 2,58; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [2,03; 3,29]) (Tschöpe et al. 2011). Daten aus der versorgungsepidemiologischen Erhebung der AOK Hessen/KV Hessen zeigen, dass 1,5 % der untersuchten Diabetiker im Jahr 2010 eine Hypoglykämie erlitten (diese Zahl stellt aber vermutlich eine Unterschätzung dar, da hier wahrscheinlich nur schwere Hypoglykämien in Verbindung mit stationärer Behandlung gemeldet wurden) (PMV Forschungsgruppe 2013b). In einem Pharmakovigilanzprojekt zur Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen standen Antidiabetika an zweiter Stelle in der Liste der Arzneimittel, die zu Krankenhausaufnahmen führen (Thürmann et al. 2007). Antidiabetika-assoziierte Hypoglykämien sind für den hohen Anteil der als Stoffwechselstörungen klassifizierten Aufnahmediagnosen verantwortlich (Thürmann et al. 2007).

Ein relevantes Problem für Patienten ist die Tatsache, dass in vielen Fällen eine Hypoglykämie nicht richtig wahrgenommen wird. Typische Symptome der Unterzuckerung werden von Patienten oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf andere Ursachen zurückgeführt (DDG 2012). Wiederholt auftretende Hypoglykämien begünstigen auch das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (Whitmer et al. 2009).

Die Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie führen zu einer Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Barnett et al. 2010; Davis et al. 2005; Marrett et al. 2009). Diese wird sowohl physisch als auch mental ungünstig beeinflusst (Laiteerapong et al. 2011). Hypoglykämien sind mit schwerwiegenden Symptomen und negativen Konsequenzen assoziiert, was bei Patienten zu Angstzuständen führen kann (Barnett et al. 2010). Teilweise wird sogar von einer pathologischen Hypoglykämie-Angst gesprochen (Petra et al. 2011), wobei bereits ein Zusammenhang zwischen dieser Angststörung und negativen Auswirkungen auf das Diabetesmanagement, die Stoffwechselkontrolle sowie den Verlauf des Diabetes hergestellt und gesichert werden konnte (Wild et al. 2007). Patienten unter Therapie mit Insulinsekretagoga oder Insulin fürchten das Auftreten von Unterzuckerungszuständen sogar mehr als mögliche Langzeitkomplikationen des Diabetes und sind durch ihre diabetische Erkrankung mehr beeinträchtigt als Diabetiker, die keine hypoglykämischen Zustände erleiden (ADA 2005; Barnett et al. 2010; Lundkvist et al. 2005).

Im Berufsleben wurde in der Vergangenheit ein großer Teil der betroffenen Diabetiker ohne individuelle Prüfung als „*gesundheitslich (für den Beruf) ungeeignet*“ eingestuft oder es

wurden den betroffenen Patienten ungerechtfertigt „dauernde“ berufliche Bedenken bescheinigt (DDG 2004). Auch heute noch unterliegen Diabetiker oft einer Einschränkung in der Ausübung ihres Berufs. Daher empfiehlt die DDG: *„Bei der Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes mellitus muss von den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und der sich daraus ergebenden Gefahr von Hypoglykämien ausgegangen werden. Ebenso spielen Begleit- und Folgeerkrankungen eine wichtige Rolle.“* (DDG 2004). Durch diese Aussage wird abermals deutlich, welche große Bedeutung einer Vermeidung von Hypoglykämien in der Diabetestherapie zukommt (DDG 2004).

Hypoglykämien sind nicht nur eine akute Komplikation des Diabetes, sie tragen maßgeblich auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei (Zoungas et al. 2010). In der ADVANCE-Studie, in der 11.140 Patienten mit T2DM im Durchschnitt fünf Jahre lang beobachtet wurden, hatten Patienten mit schweren Hypoglykämien ein signifikant höheres Risiko für vaskuläre Ereignisse und Mortalität (Zoungas et al. 2010). Das Hazard Ratio für schwere makrovaskuläre Ereignisse betrug 2,88 (95 %-KI [2,01; 4,12]), für schwere mikrovaskuläre Ereignisse 1,81 (95 %-KI [1,19; 2,74]), für den kardiovaskulären Tod 2,68 (95 %-KI [1,72; 4,19]) und für den Tod aufgrund jeder Ursache 2,69 (95 %-KI [1,97; 3,67]). Der p-Wert war <0,001 für alle Vergleiche (Zoungas et al. 2010). Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und akuten kardiovaskulären Ereignissen wurde außerdem in einer großen retrospektiven US-amerikanischen Studie an ca. 860.000 Patienten mit T2DM gezeigt: Das Hazard Ratio für akute kardiovaskuläre Ereignisse betrug 1,79 (95 %-KI [1,69; 1,89]) für Diabetiker mit dokumentierten Hypoglykämien, verglichen mit Diabetikern ohne dokumentierte Hypoglykämien (Johnston et al. 2011).

Sulfonylharnstoffe und Insulin führen aufgrund ihres Wirkmechanismus häufig zu Hypoglykämien. Im Falle einer Kombinationstherapie mehrerer insulinotroper Arzneimittel erhöht sich die Wahrscheinlichkeit Hypoglykämien zu erleiden (Barnett et al. 2010; Tschöpe et al. 2011; Zammitt und Frier 2005). Das Sturzrisiko durch Hypoglykämien ist bei diesen Wirkstoffen um mehr als 20 % erhöht im Vergleich zu Therapien mit nicht-insulinotrop wirksamen Substanzen (Metformin, Acarbose, Dapagliflozin) oder mit insulinotropen Gliptinen (DPP-4-Inhibitoren), die kein Hypoglykämierisiko besitzen (Mehnert 2013). Unter Therapie mit langwirksamen Sulfonylharnstoffen müssen 42 von 1.000 Patienten pro Jahr aufgrund von Hypoglykämien stationär behandelt werden (Ferner und Neil 1988). Mehr als 5 % der durch Sulfonylharnstoff-bedingten Hypoglykämien zu Sturz gekommenen Patienten müssen stationär behandelt werden (Mehnert 2013). Im Fall einer Insulintherapie liegt die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern in den ersten beiden Jahren der Behandlung bei 0,1 Ereignissen/Patientenjahr. Nach langjähriger Therapie steigt die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien auf 0,7 Ereignisse/Patientenjahr (Kern 2011; UK Hypoglycaemia Study Group 2007).

Aufgrund der gravierenden kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen sowie der Angst der Patienten vor Hypoglykämien stellt die Vermeidung von Hypoglykämien ein bedeutendes Ziel in der Diabetestherapie dar, das mit den zur Zeit verfügbaren Medikamenten nicht für alle T2DM-Patienten zufriedenstellend erreicht werden kann. Dies machen Oyer et al. in einer aktuellen Übersichtsarbeit deutlich, in der die Auswirkungen und Folgen von Hypoglykämien

beschrieben werden und auf den Bedarf an neuen Medikamenten hingewiesen wird (Oyer 2013). Auch die NVL empfiehlt, es sollten Medikamente eingesetzt werden, die „*kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen*“ (BÄK et al. 2013b).

### ***Senkung eines erhöhten Körpergewichts/der Adipositas***

Ein Großteil der Typ-2-Diabetiker ist übergewichtig. Da Adipositas die Stoffwechsellage ungünstig beeinflusst und zu einer Progression des Krankheitsbildes beiträgt, stellt die Gewichtsreduktion einen essentiellen Faktor in der Therapie des T2DM dar. Die deutschen Leitlinien weisen auf die Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin (AkdÄ 2009; BÄK et al. 2013b; Matthaei et al. 2009).

Die AkdÄ-Leitlinie zu T2DM nennt die Gewichtsabnahme als erste therapeutische Maßnahme bei Typ-2-Diabetikern, zudem wird sie als Maßnahme zur Prävention von makrovaskulären Erkrankungen aufgeführt (AkdÄ 2009).

Darüber hinaus wird die Gewichtszunahme (neben dem Auftreten von Hypoglykämien) als unerwünschte Wirkung eines Medikaments genannt. Die abdominale Adipositas wird als wichtiges Hauptmerkmal des metabolischen Syndroms zusammen mit Dyslipidämie und Bewegungsarmut erwähnt, die zur peripheren Insulinresistenz beitragen. Auch der Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und erhöhtem kardiovaskulären Risiko wird hervorgehoben (AkdÄ 2009).

Die evidenzbasierte Leitlinie der DDG beschreibt eine Gewichtszunahme als Nachteil pharmakologischer Therapie, während ein Beibehalten des Gewichts oder sogar die Gewichtsabnahme als Vorteil der Behandlung gewertet wird (Matthaei et al. 2009). Eine zielwertnahe Blutzuckereinstellung soll nur dann angestrebt werden, wenn sie keine wesentliche Gewichtszunahme zur Folge hat (Matthaei et al. 2009). Eine Therapie mit Insulinen, Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Glitazonen führt häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme, während es unter Behandlung mit Metformin und unter SGLT-2-Inhibitoren wie Empagliflozin zu einer Gewichtsabnahme kommt (AkdÄ 2009; BÄK et al. 2013b; Matthaei et al. 2009).

Nach Aussage der NVL ist Adipositas der wichtigste Einzelfaktor für die Manifestation eines T2DM (BÄK et al. 2013b). Durch die Assoziation der Adipositas mit Insulinresistenz „*kann eine zunächst kompensierte Insulinresistenz so verstärkt werden, dass bei prädisponierten Personen die Kompensationsfähigkeit der ohnehin gestörten Insulinsekretion überfordert ist*“ (BÄK et al. 2013b). Die NVL bezeichnet eine Gewichtszunahme als Schaden und einen substantiellen Gewichtsanstieg als bedeutende Nebenwirkung (BÄK et al. 2013b). Darüber hinaus wird für Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 27–35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme um 5 % und bei einem BMI >35 kg/m<sup>2</sup> eine Abnahme von >10 % als Therapieziel aufgeführt. Die Gewichtsreduktion wird zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen. Auch bei der Wirkstoffauswahl wird das Risiko einer Gewichtszunahme als ein relevanter Auswahlfaktor der Diabetestherapie genannt (BÄK et al. 2013b).

Das IQWiG hat im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten zur Behandlung der Adipositas bei Typ-2-Diabetikern erstellt (IQWiG 2012). Darin wird die Obesity-Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) von 2010 zitiert, die als Zielgröße für Typ-2-Diabetiker mit einem BMI von 25-35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsreduktion um etwa 5 %-10 % (etwa 5 kg-10 kg) empfiehlt, um unter anderem das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu vermindern (SIGN 2010). Beträgt der BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> wird eine Gewichtsabnahme von mehr als 15 %-20 % (mehr als 10 kg) empfohlen (IQWiG 2012). Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht zur Leitliniensynopse folgendes Fazit gezogen: *„In Adipositas- und Diabetesleitlinien wurde für Patientinnen und Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 grundsätzlich eine Gewichtsreduktion und zur Behandlung der Adipositas insbesondere eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie empfohlen.“* (IQWiG 2012).

Bisher konnten die Ziele für Gewicht/Adipositas bei Typ-2-Diabetikern nicht ausreichend umgesetzt werden. Daten von Teilnehmern des DMP Nordrhein für das Jahr 2010 zeigen, dass lediglich ca. 15 % der Patienten mit T2DM einen BMI <25 aufweisen (Hagen et al. 2011). Daraus wird deutlich, dass ein Bedarf an Antidiabetika besteht, die einen positiven Effekt auf das Körpergewicht haben.

### ***Senkung des Bluthochdrucks***

Bluthochdruck stellt die häufigste Komorbidität bei Typ-2-Diabetikern dar und ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Mikroangiopathie (Adler et al. 2000; BÄK et al. 2013b; Turner et al. 1998; UKPDS 1998c). Dabei konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (Adler et al. 2000) und Retinopathie (Adler et al. 2000; Klein et al. 1989; UKPDS 1998c) gezeigt werden.

Als Zielgröße für Erwachsene mit T2DM wird in der NVL für den Blutdruck ein systolischer Wert von <140 mmHg und ein diastolischer Wert von 80 mmHg angegeben (BÄK et al. 2013b). In der Leitlinie der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology zur Behandlung der Hypertonie werden für Diabetiker die Werte <140 mmHg als systolischer und <85 mmHg als diastolischer Zielwert angegeben (Mancia et al. 2013). Diese Werte können bei fast 45 % der Typ-2-Diabetiker nicht erreicht werden (Merker et al. 2012a).

Nach Auswertungen des DiaRegis liegt in Deutschland bei über 80 % der Patienten ein Bluthochdruck vor (Bramlage et al. 2010). Daten aus einer aktuell durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen bestätigen diese Zahlen: Unter 2.531 eingeschlossenen Patienten mit einem seit mehr als einem Jahr bekannten T2DM wurde die Diagnose Hypertonie (gemäß der Diagnose des Hausarztes) bei 83 % der Patienten gestellt, davon wurden 98 % antihypertensiv behandelt (Merker et al. 2012b). Im DMP Nordrhein, das im Auftrag der KV Nordrhein, der nordrheinischen Krankenkassen sowie der Krankenhausgesellschaft Nordrhein-Westfalen entstanden ist, war die arterielle Hypertonie mit über 83 % die häufigste Begleiterkrankung der 449.444 untersuchten Typ-2-Diabetiker (Hagen et al. 2011). Auch in einer versorgungsepidemiologischen Datenerhebung auf Basis einer

Versichertenstichprobe (AOK Hessen/KV Hessen) wiesen durchgängig versicherte Diabetiker im Jahr 2010 in 82,9 % der Fälle die Komorbidität Hypertonie auf (Tabelle 3-C) (PMV Forschungsgruppe 2013b).

Tabelle 3-C: Hypertonie-Prävalenz bei Diabetikern im Jahr 2010 (gesamt und stratifiziert nach Alter und Geschlecht)

Altersgruppe	Diabetiker (N=30.141)	
	Männer % (n)*	Frauen % (n)*
<40 Jahre	31,7 (113)	24,3 (93)
40-59 Jahre	66,9 (2.281)	70,2 (1.865)
60-79 Jahre	86,2 (7.409)	89,1 (7.598)
≥80 Jahre	88,8 (1.627)	91,0 (3.989)
Diabetiker mit Hypertonie	82,9 (24.975)	
Quelle: (PMV Forschungsgruppe 2013b)		
N/n: Anzahl		
* Die Berechnungen erfolgten für jede Altersgruppe und beide Geschlechter		

Anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten wird deutlich, dass Bluthochdruck bei Typ-2-Diabetikern noch immer nicht ausreichend wirksam behandelt wird, um die Zielwerte zu erreichen. Daher ist es wünschenswert, dass neu entwickelte Antidiabetika diese häufige Komorbidität günstig beeinflussen.

Um die mögliche Wirkweise eines neuen Antidiabetikums zur Blutdrucksenkung im Zuge einer T2DM-Therapie nachzuvollziehen, ist das Verständnis des Pathomechanismus der Blutdruckerhöhung bei T2DM wichtig. Dazu werden in der Literatur verschiedene Mechanismen diskutiert, wobei eine bestehende Insulinresistenz sowie die viszerale Adipositas, die im Rahmen des metabolischen Syndroms auftreten, eine große Rolle spielen (siehe Abbildung 3-3) (Duvnjak et al. 2008; Hsueh und Wyne 2011). Die Insulinresistenz und die daraus resultierende Hyperinsulinämie induzieren durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine Natriumretention in der Niere. In der Folge kommt es zu einer Volumenvergrößerung, endothelialer Dysfunktion und Verschlechterung der Nierenfunktion, was eine Erhöhung des Blutdrucks nach sich zieht. Viszerales Fett ist ein metabolisch aktives Gewebe, welches in Zusammenhang mit der Insulinsensitivität steht und sowohl bei Entzündungsprozessen, endothelialer Dysfunktion, Bluthochdruck als auch Arteriosklerose eine Rolle spielt. Möglicherweise führt das viszerale Fett durch seine metabolische Aktivität zu einer Überaktivierung des sympathischen

Nervensystems und trägt dadurch zur Entstehung eines Bluthochdrucks bei (Hsueh und Wyne 2011).

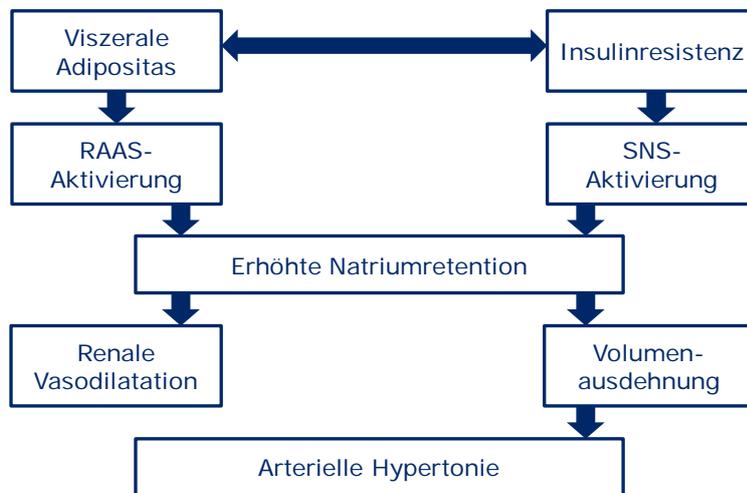


Abbildung 3-3: Pathogenese der Hypertonie beim metabolischen Syndrom

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS: Sympathisches Nervensystem

Quelle: (Duvnjak et al. 2008; Hsueh und Wyne 2011)

### ***Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität***

Etwa 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, die wichtigste Ursache für die Morbidität und Sterblichkeit dieser Patienten (AkdÄ 2009; BÄK et al. 2013b). In Tabelle 3-D werden Daten zu kardiovaskulären Komorbiditäten aus der versorgungsepidemiologischen Erhebung der AOK Hessen/KV Hessen dargestellt (PMV Forschungsgruppe 2013b).

Tabelle 3-D: Kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern (N=30.141)

<b>Krankheit</b>	<b>ICD-10 Codes</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Zerebrovaskuläre Krankheiten	I60-I69	4.721	15,7
Ischämische Herzkrankheiten	I20-I25	9.189	30,5

Quelle: (PMV Forschungsgruppe 2013b)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); N: Gesamtanzahl; n: Zahl betroffener Patienten

Hinsichtlich des Potentials der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen liegen bislang nur begrenzt Endpunktstudien zu OAD vor (AkdÄ 2009; Matthaai et al. 2009). ). Darunter fällt die UKPD-Studie, die allerdings den heutigen Anforderungen der evidenzbasierten Medizin, u.a. aufgrund einer eingeschränkten Patientenzahl und dem sich mehrfach verändernden

Studiendesign, nicht genügt (AkdÄ 2009). Deshalb besteht deutlicher Bedarf an weiteren Studien zu dieser Fragestellung.

Aufgrund der Ergebnisse einer Meta-Analyse (Nissen und Wolski 2007) geriet Rosiglitazon wegen erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und dem Befund der erhöhten Sterblichkeit bei intensiv behandelten Typ-2-Diabetikern in die Diskussion, woraufhin die FDA eine Richtlinie erlassen hat, wonach neue Antidiabetika bereits bei Zulassung den Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen müssen (FDA 2008). Daher wird das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen anhand der drei kombinierten Endpunkte kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall (MACE-3) oder unter Einbindung des zusätzlichen Endpunkts Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris (MACE-4) überprüft. Entsprechende große Endpunktstudien mit Gliptinen und Gliflozinen wurden (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes mellitus [SAVOR-TIMI], Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome [EXAMINE], The Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin [TECOS], EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>) bzw. werden (Canagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS), Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events [DECLARE-TIMI]) zur Zeit durchgeführt. Die Veröffentlichung der Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie erfolgte im September 2015 (Zinman et al. 2015), die Ergebnisse werden im Modul 4D dieses Dossiers beschrieben.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Empagliflozin**

Das metabolische Syndrom mit abdominaler Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren tritt bei mehr als 80 % der Diabetespatienten auf. Beide Phänomene sind pathophysiologisch eng miteinander verzahnt. Übergewicht bzw. erhöhte Konzentration freier Fettsäuren im Blut, Insulinresistenz, die Funktionsfähigkeit der insulinproduzierenden Beta-Zellen und die schädigende Wirkung eines erhöhten Blutzuckers beeinflussen sich gegenseitig und halten das Krankheitsbild aufrecht.

Der Anspruch an eine moderne antidiabetische Therapie besteht nicht alleine in der Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit Verbesserung des HbA1c-Werts, sondern er umfasst auch weitere Therapieziele wie die Vermeidung von Nebenwirkungen und Folgekomplikationen.

Bei neu diagnostiziertem T2DM wird in den Leitlinien Metformin als erste Wahl der pharmakologischen Therapie empfohlen, da seine Wirksamkeit belegt ist und Gewicht und Hypoglykämierate nur gering beeinflusst werden. Kann Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden, werden andere Therapieoptionen benötigt. Die aktuell als Therapie zweiter Wahl bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit empfohlenen Sulfonylharnstoffe, die auch die ZVT darstellen, können diesen Bedarf nicht decken, da sie mit der Zeit an Wirksamkeit verlieren und wesentliche unerwünschte Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Hypoglykämien aufweisen (BÄK et al. 2013b).

Die Wirkung von Empagliflozin auf den Blutzucker, Blutdruck und das Gewicht führt zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos und zu einem günstigen Einfluss auf das krankheitsspezifische metabolische Syndrom.

Während die herkömmlichen Antidiabetika am insulinabhängigen System eingreifen und Zucker innerhalb des Körpers umverteilen, um das Symptom des erhöhten Blutzuckers zu senken, wird durch den Wirkmechanismus der Glukoseausscheidung über den Urin der erhöhte Blutzucker gesenkt und damit der Stoffwechsel entlastet.

### ***Blutzuckersenkung und anhaltende HbA1c-Senkung***

Durch die insulinunabhängige Glukoseausscheidung mit dem Urin kommt es unter Empagliflozin zu einer sofortigen Senkung des Blutzuckerspiegels (EMA 2015b; Heise et al. 2013). Empagliflozin verbessert sowohl die Nüchternplasmaglukose als auch die postprandiale Plasmaglukose (EMA 2015b).

Wie in den Zulassungsstudien dargestellt, zeigt sich unter Therapie mit Empagliflozin eine signifikante und über 24, 52 und 76 Wochen anhaltende Senkung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Placebo. Außerdem konnten in den Empagliflozin-Interventionsarmen mehr Patienten den HbA1c-Zielwert von <7 % erreichen als im Placebo-Arm (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2013b; EMA 2015b). Anders als unter Sulfonylharnstoff bleibt die Senkung des HbA1c-Werts unter Empagliflozin sehr stabil und anhaltend bestehen.

Bedingt durch den von der Insulinwirkung unabhängigen Wirkmechanismus führt Empagliflozin auch bei Patienten mit sehr hoher Insulinresistenz zu einer Senkung des HbA1c-Werts (Boehringer Ingelheim 2013b).

### ***Vermeidung von Hypoglykämien***

Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist von Insulinsekretion und Insulinwirkung unabhängig. Zudem hängt die Glukosemenge, die durch Inhibition der Rückresorption über die Niere eliminiert wird, u.a. von der Blutzuckerkonzentration ab, das heißt, die Blutzuckerschwelle, ab der Glukose eliminiert wird, sinkt nicht unter physiologische Bereiche ab (Hardman et al. 2010). Aus diesen Gründen weist Empagliflozin kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko auf (EMA 2015c).

Dies wird durch die in den Zulassungsstudien von Empagliflozin erhobenen Daten bestätigt, in denen Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein signifikant höheres Risiko für Hypoglykämien aufweist (Boehringer Ingelheim 2012a, 2013a, 2013b; EMA 2015b). In der Zweifachtherapie treten unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2, Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

### ***Senkung des Körpergewichts***

Glukoseausscheidung über den Urin ist mit Kalorienverlust und Gewichtsabnahme verbunden (Andrianesis und Doupis 2013; Rosenwasser et al. 2013). Unter Empagliflozin werden pro Tag durchschnittlich 78 g Glucose ausgeschieden, dies entspricht knapp 300 kcal/Tag (EMA 2015b).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4B ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin eine statistisch und klinisch signifikante höhere mittlere Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo und kann damit einen Beitrag leisten, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung des metabolischen Syndroms bei Patienten mit T2DM zu decken, bei denen eine Gewichtsreduktion angestrebt wird (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2013b; EMA 2015b). Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff kommt es unter Empagliflozin auch in der Zweifachtherapie zu einer erwünschten Gewichtsabnahme (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2, Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Die Gewichtsreduktion führt zu einer Entlastung des körpereigenen Systems, weil sie – anders als z. B. nach Einnahme von Diuretika – nicht hauptsächlich auf einen Wasserverlust, sondern vor allem auf den Verlust von (vor allem viszeraler) Fettmasse zurückzuführen ist (Boehringer Ingelheim 2014). Positive Effekte auf Lipidparameter unterstützen die günstigen Wirkungen auf das Körpergewicht (BÄK et al. 2013b; Pfeiffer und Klein 2014). eignet sich besonders bei Patienten mit Adipositas, ist aber auch bei schlanken Patienten wirksam. Im Gegensatz hierzu kam es unter Behandlung mit Sulfonylharnstoff zur Gewichtszunahme und zu einer Zunahme des viszeralen Fetts (Boehringer Ingelheim 2014).

### ***Senkung des Blutdrucks***

Glukose im Urin hat eine osmotische Wirkung. Deshalb führt die Therapie mit Empagliflozin zu einer leichten Diurese. Dieser Effekt in Kombination mit einer Gewichtsabnahme und Reduktion des viszeralen Fetts und ggf. intrarenale Natriumverschiebungen sind vermutlich Ursachen für die Blutdrucksenkung (DeFronzo et al. 2012; Gerich 2010), die unter der Therapie mit Empagliflozin eintritt (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2014; EMA 2015b).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4B ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2, Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Günstig ist auch, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Empagliflozin in relevantem Maße bei Patienten mit zu hohem Blutdruck greift, kaum aber bei Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck. Sie folgt zudem dem zirkadianen Rhythmus des normalen Blutdruckverlaufs (die Nachtabsenkung bleibt erhalten) und ist tagsüber deutlich stärker ausgeprägt als nachts (Hach et al. 2013; Tikkanen et al. 2015). Metformin in der Monotherapie zeigt einen positiven Effekt hinsichtlich vaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zudem beeinflusst Metformin den diastolischen Blutdruck in günstiger Weise. Dies ist einer der Gründe, warum Metformin bei

übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes nach Versagen lebensstilmodifizierender, nichtmedikamentöser Maßnahmen als Therapie der ersten Wahl empfohlen wird (BÄK et al. 2013a).

### ***Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko***

Diabetes, hohes Körpergewicht und Hypertonie gelten als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (BÄK et al. 2013a). Da Empagliflozin diese Faktoren positiv beeinflusst, sollte der Wirkstoff nicht zum kardiovaskulären Risiko von Patienten mit T2DM beitragen. Auch nach bisheriger Datenlage weist Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität auf, alle Anforderungen der Zulassungsbehörden in USA und Europa betreffend kardiovaskulärer Sicherheit wurden vollständig erfüllt (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2013b; EMA 2015b).

In den Jahren 2010 bis 2015 führte Boehringer Ingelheim die EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> - Studie zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durch. Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Endpunkt-Studie (RCT) zur Beurteilung der kardiovaskulären Wirkung von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als add-on zur Standardtherapie bei über 7.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko (Zinman et al. 2014). In der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamtsterblichkeit, des Risikos für kardiovaskulären Tod und des Risikos für Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz bewirkt (Zinman et al. 2015). Aufgrund der besonderen Bedeutung dieser Ergebnisse werden diese in einem separaten Modul 4D dargestellt.

### ***Einfluss auf Insulinresistenz und Beta-Zell-Funktion***

T2DM ist, bedingt unter anderem durch eine abnehmende Beta-Zell-Funktion, eine progrediente Erkrankung, die noch nicht ursächlich und somit kurativ therapiert werden kann. Empagliflozin trägt durch die Glukoseausscheidung mit dem Urin messbar zur Entlastung der körpereigenen Regelmechanismen bei.

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurde eine Verbesserung in Bezug auf die Beta-Zell-Funktion (Surrogatmarker für die Beta-Zell-Funktion im Homeostasis Model Assessment- $\beta$  [HOMA- $\beta$ ] und verbesserte Antwort auf die Beta-Zellen-Insulinsekretion) sowie der Insulinsensitivität nachgewiesen (Boehringer Ingelheim 2010; Ferrannini et al. 2014).

Wenn sich diese derzeit noch limitierten Daten zur Protektion der Beta-Zell-Funktion weiter erhärten, so könnte Empagliflozin zur Verlangsamung der Erkrankungsprogression beitragen. Gerade dieses Potential ist für Patienten, die aufgrund begrenzter Erkrankungsprogredienz zunächst nur einer Monotherapie bedürfen, sehr wertvoll.

Darüber hinaus kann Empagliflozin dazu beitragen, durch Verbesserung der Insulinsensitivität den Beginn einer Insulintherapie bei abnehmender Beta-Zell-Funktion zu verzögern (Beta-Zell-Schonung) oder im Falle einer bereits bestehenden Insulintherapie den Bedarf der Dosis zu reduzieren (Rosenstock et al. 2014).

### **Verträglichkeit**

Mögliche Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren sind Genital- und Harnwegsinfektionen, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden. Diese Nebenwirkungen gelten aber in der Regel als mit Standardmaßnahmen gut behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Therapieabbruch.

Empagliflozin bewirkt eine Glukoseausscheidung über den Urin und wirkt somit unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. Es bietet Typ-2-Diabetikern Vorteile, die mit konventionellen Antidiabetika in der Summe nicht erreicht werden können. Empagliflozin führt zu einer anhaltenden Senkung von Nüchtern- und postprandialer Plasmaglukose sowie vom HbA1c-Wert und hat des Weiteren einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. An für Arzt und Patient sichtbar verbesserten Parametern wie reduziertem Körpergewicht und gesenktem Blutdruck sowie an experimentell messbaren Parametern, die auf eine Verbesserung der Beta-Zell-Funktion sowie Abnahme der Insulinresistenz hindeuten, zeigt sich, wie sehr sich das körpereigene, insulinabhängige System durch den Entzug des schädigenden Faktors Glukose erholen kann.

Insgesamt erscheint Empagliflozin mit seinem insulinunabhängigen Wirkmechanismus, der Ausscheidung überschüssiger Glukose über die Nieren und gleichzeitig positiven Effekten auf Gewicht und Bluthochdruck besonders geeignet für Patienten mit einer Nierenfunktion  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bei denen aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin eine alternative Therapieoption mit möglichst wenigen Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) und dabei guter Wirksamkeit benötigt wird.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

**Zusammenfassung 3.2.3**

Die Datenlage in Deutschland hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des T2DM ist sehr heterogen. Daher wurde zur Beschreibung der Zielpopulation aufgrund fehlender öffentlich zugänglicher Daten auf Daten aus dem IMS® Disease Analyzer zurückgegriffen.

Zur Berechnung der spezifischen Zielpopulation für Empagliflozin wird außerdem eine epidemiologische Studie zur „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ genutzt.

Demnach wurden von den 5.996.439 Typ-2-Diabetikern in Deutschland 4.580.225 Patienten behandelt. Davon waren 4.253.614 Patienten gesetzlich krankenversichert.

Hiervon waren 3.915.571 Patienten zwischen 18-85 Jahre alt. Davon wiesen wiederum 2.835.303 Patienten einen eGFR-Wert  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf und eignen sich hinsichtlich des Wirkungsprofils für eine Behandlung mit Empagliflozin.

Für die Zielpopulation gemäß der Zulassung in der Monotherapie ergeben sich davon 291.078 gesetzlich krankenversicherte Patienten, die mit einer oralen Monotherapie ohne Metformin behandelt werden. Außerdem werden 8.653 Patienten mit einer GLP-1 Monotherapie versorgt.

So ergibt sich für die Indikation A (Monotherapie) eine Zielpopulation von 299.730 gesetzlich krankenversicherten Patienten.

**Zielpopulation Indikation A (Monotherapie)**

Eine Behandlung mit Jardiance® in der Monotherapie ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit, Gegenanzeigen oder nicht ausreichender Wirksamkeit als ungeeignet erachtet wird (EMA 2015b).

**Prävalenz und Inzidenz von T1DM und T2DM in Deutschland**

Hinsichtlich der Prävalenz- und Inzidenzeinschätzung von DM (T1DM und T2DM) liegen in Deutschland sehr unterschiedliche Berechnungen vor (Burger und Tiemann 2005; Hauner et al. 2007; Hauner et al. 2008; Kurth 2012; Meisinger et al. 2010, PMV Forschungsgruppe 2013a, 2013b, 2013c; Rathmann et al. 2003; RKI 2006, 2011, 2012; Thefeld 1999; Wilke et al. 2013; Wilke et al. 2014; Wittchen et al. 2007). Eine weitere Veröffentlichung beschreibt sehr große regionale Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von DM (T1DM und T2DM) (Barmer GEK 2013). Die Studien unterscheiden sich häufig hinsichtlich ihrer Zielpopulation und Untersuchungsmethode, wie in Tabelle 3-E zu sehen ist, so dass sie untereinander kaum bzw. nicht zu vergleichen sind.

Tabelle 3-E: Studien zur Prävalenz von DM in Deutschland

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM
Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: An analysis based on a large sample of 394,828 German patients (Wilke et al. 2014)	394.828 T2DM Patienten der AOKPlus (Thüringen und Sachsen)	Auswertung des Datensatzes der AOKPlus (Thüringen und Sachsen)	Mindestens zwei gesicherte ambulante T2DM Diagnosen und/oder eine gesicherte stationäre Diagnose	T2DM Prävalenz der Versicherten der AOKPlus 16,75 %	Ja
Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland: Eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten (Wilke et al. 2013)	254.524 T2DM Patienten der TK (bundesweit)	Auswertung des bundesweiten Datensatzes der TK	Mindestens zwei gesicherte ambulante T2DM Diagnosen und/oder eine gesicherte stationäre Diagnose	Prävalenz der Studienpopulation: 4,69 %. Unter der Annahme, dass die ermittelten Daten repräsentativ für die deutsche Bevölkerung sind, ergibt sich eine T2DM-Prävalenz von 5,57 %	Ja
DETECT Studie 2003-2007 (Wittchen et al. 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen	u. a. Stichtagsprävalenzen von T1DM und T2DM	Prävalenz von T2DM: 15,3 %	Ja
DETECT Studie 2003-2007 (Huppertz et al. 2009)				Prävalenz von T2DM: 14,7 %	Ja
GEMCAS-Studie (Hauner et al. 2008)	35.869 Patienten aus der ambulanten Versorgung im Alter ab 18 Jahren	Randomisierte Auswahl von Allgemeinärzten und Internisten mit Fokus auf Primärversorgung verteilt über Deutschland – alle Patienten mit Einwilligung in 2 Wochen Zeitraum der Erhebung	Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz von T1DM oder T2DM oder erhöhter Glukosetoleranztest: 15,7 %	Nein
Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie	21.262 Personen im Alter ab	Telefonische Befragung einer repräsentativen	Diagnose von DM in den letzten	12-Monatsprävalenz von Diabetes (ohne Unterscheidung	Nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM
„Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ (RKI 2011)	18 Jahren	Stichprobe	12 Monaten	des Typs): 7,3 % 95 %-KI [6,8; 7,9] Lebenszeitprävalenz von Diabetes (ohne Unterscheidung des Typs): 8,8 % (95 %-KI [8,2; 9,4])	
DEGS-Studie (Kurth 2012)	7.116 Teilnehmer im Alter von 18 bis 79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2 %	Nein
KORA 4F-Studie (Meisinger et al. 2010)	1.653 Teilnehmer aus der Region Augsburg im Alter von 35 bis 59 Jahre	Teilnehmer der KORA-Studie	Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz von T2DM oder Glukosetoleranztest: 16 % der Studienpopulation im Alter zwischen 35 bis 59 Jahre	Nein
KORA-Studie (Rathmann et al. 2003)	1.353 Teilnehmer aus der Region Augsburg im Alter von 55 bis 74 Jahre	Teilnehmer der KORA-Studie	Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz von T2DM oder Glukosetoleranztest: 40 % der Studienpopulation im Alter zwischen 55 bis 75 Jahre	Nein
DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; DM: Diabetes mellitus; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; KI: Konfidenzintervall; KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; RKI: Robert Koch-Institut, TK: Techniker Krankenkasse; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus					

Hinsichtlich der Grundgesamtheit dominieren die Studien der Techniker Krankenkasse mit 5,43 Millionen Versicherten (Wilke et al. 2013) und die Studie der AOKPlus mit 2,68 Millionen Versicherten (Wilke et al. 2014). In beiden Studien wurden Patienten als T2DM klassifiziert, wenn mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen und/oder eine gesicherte stationäre Diagnose dokumentiert wurden.

Anhand eines bundesweiten Datensatzes der Techniker Krankenkasse (TK) mit insgesamt 5,43 Millionen Versicherten wurde für das Jahr 2008 die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz des T2DM in Deutschland analysiert (Wilke et al. 2013). Dabei wurde eine Prävalenz von T2DM, bezogen auf die gesamte TK-Population, in Höhe von 4,69 % festgestellt. Dabei überwog die Gesamtprävalenz bei den Männern mit 6,03 % die der

Frauen mit 3,26 %. Sowohl bei den Männern wie auch bei den Frauen wurde die höchste T2DM Prävalenz in der Altersgruppe 85 bis <90 Jahre festgestellt (Männer: 25,17 %; Frauen 24,34 %) (Abbildung 3-4) (Wilke et al. 2013).

Unter der Annahme, dass die ermittelten Daten der TK auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind, wurde auf Basis der offiziellen Bevölkerungsdaten im Jahr 2009 eine T2DM Prävalenz von 5,75 % errechnet (Wilke et al. 2013). Die Anzahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) betrug im Untersuchungsjahr 2009 hochgerechnet 0,264 % (Wilke et al. 2013).

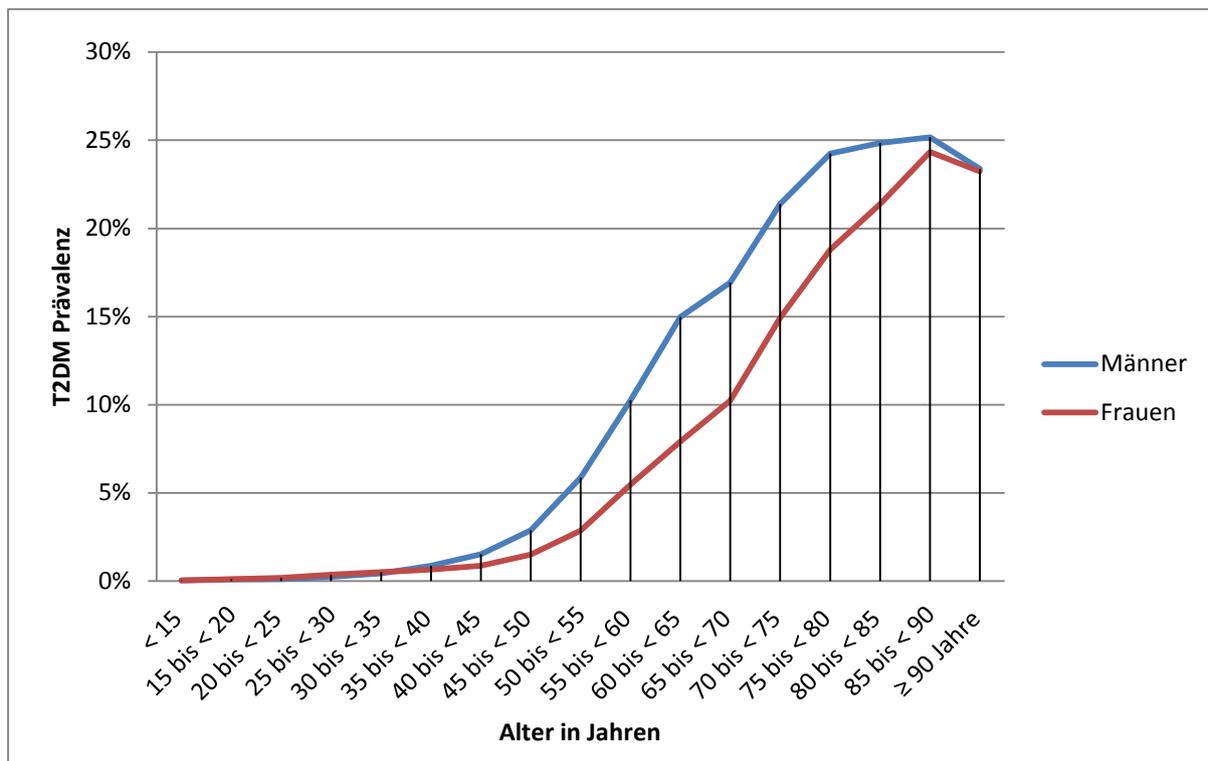


Abbildung 3-4: Anstieg des T2DM mit zunehmendem Alter

Quelle: (Wilke et al. 2013)

In der Studie der AOKPlus wurde eine Gesamtprävalenz des T2DM in Höhe von 16,75 % festgestellt (Wilke et al. 2014). Die höchste Prävalenz wurde in der Altersgruppe der 90 Jährigen und älter mit 56,85 % bei den Frauen und 57,13 % bei den Männern ermittelt. Jedoch bezieht sich der Datensatz in dieser Studie ausschließlich auf Versicherte der AOKPlus im Raum Sachsen und Thüringen.

In der DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment)-Studie wurde die Prävalenz der gesicherten Arztdiagnosen (T2DM) nach Alter (von 18 bis 75 Jahre) für das Jahr 2003 untersucht (Pittrow et al. 2006). Dabei konnte ein deutlicher Anstieg der Erkrankungsprävalenz im Alter festgestellt werden (Pittrow et al. 2006). Dies stellt auch der Diabetes Atlas des IDF fest. Demnach ist das Alter der größte Risikofaktor um an einem T2DM zu erkranken (IDF 2013).

Die GEMCAS (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project)-Studie untersuchte 35.869 Personen, von denen 12,2 % (altersstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung von 2003) T2DM hatten (Hauner et al. 2008).

Die Ergebnisse der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)-Studie aus dem Jahr 2000 bei einer Stichprobe von 1.353 Personen aus der Region Augsburg zeigten in der Altersgruppe der 55- bis 74-Jährigen, dass 40 % aller Personen entweder bereits einen T2DM oder eine gestörte Glukosetoleranz hatten (Rathmann et al. 2003).

Im telefonischen Gesundheitssurvey „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ wurden zwischen Juli 2008 und Juni 2009 über 21.000 Menschen im Alter ab 18 Jahren zu ihrer Gesundheit und ihrer Lebenssituation befragt (RKI 2011). Danach gaben 7,3 % der Befragten einen ärztlich diagnostizierten DM an, wobei keine Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM getroffen wurde. Anhand der entsprechenden Lebenszeitprävalenz von Diabetes in Höhe von 8,8 % konnte die Prävalenz auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands (Stichtag 31.12.2007) hochgerechnet werden. Demzufolge wurde insgesamt bei 5,98 Millionen Erwachsenen ein Diabetes festgestellt (RKI 2011).

Erste Ergebnisse der vom Robert Koch-Institut (RKI) in den Jahren 2008 bis 2011 an 7.116 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren durchgeführten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) errechnen eine Lebenszeitprävalenz für DM von 7,2 % (7,4 % Frauen, 7,0 % Männer) (Kurth 2012).

Die KORA 4F-Studie untersuchte in den Jahren 2006 bis 2008 in einer Population von 1.653 Personen (Region Augsburg) in der Altersgruppe 35 bis 59 Jahre die Prävalenz und Inzidenz des T2DM. Hierbei zeigte sich, dass ca. 16 % der Studienpopulation entweder bereits einen manifesten Diabetes hatten oder eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen (Meisinger et al. 2010).

Die Behandlungsprävalenz des DM (T1DM und T2DM) nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 1998 bei 5,9 % lag, ist seitdem kontinuierlich auf 8,9 % im Jahr 2007 angestiegen (Hauner 2013). Bei einem Bevölkerungsstand von 82,0 Mio. (Statistisches Bundesamt 2015) sind dies 7,3 Mio. Menschen mit einem DM (T1DM und T2DM) bzw. 6,6 Mio. Patienten, die sich aufgrund eines T2DM (90 % aller Diabetiker) (Hauner 2013) in Behandlung befinden. Somit beläuft sich die Behandlungsprävalenz für T2DM auf ca. 8 % (Hauner 2013).

Daten einer Versorgungsstudie auf Grundlage von AOK-Patienten ergaben eine Schätzung von 12,1 % an prävalenten und inzidenten Diabetikern für das Jahr 2010 (PMV Forschungsgruppe 2013c). Jedoch entsprechen die Versicherten der AOK hinsichtlich sozioökonomischer Daten nicht dem bundesweiten Durchschnitt (Schnee 2008). Daher kann durch die fehlende Repräsentativität der AOK-Stichprobe für Deutschland eine Überschätzung der Prävalenz vorliegen, wohingegen die zuvor angeführte TK-Stichprobe den Sachverhalt eher unterschätzt.

Ein weiteres Problem bei der Prävalenzeinschätzung von DM stellt die sehr hohe Dunkelziffer dar. Eine Untersuchung in der Region Augsburg im Jahr 2000 hat ergeben, dass dort in der Altersgruppe der 55- bis 74-Jährigen auf jede Person mit bekanntem DM eine Person mit bis dahin nicht diagnostiziertem T2DM kam (8,7 % mit bekanntem DM, 8,2 % mit neu diagnostiziertem DM) (Gram et al. 2011; Hauner 2013).

In der oben genannten Studie von Wilke et al. 2013 beruhend auf den Daten der TK wurde außerdem die alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz in Fällen pro 1.000 Personenjahre (PJ) berechnet (Wilke et al. 2013). Demnach lag die auf das Jahr 2008 bezogene T2DM-Inzidenzrate in der Stichprobe bei 2,814 Fällen pro 1.000 PJ für Männer und bei 1,690 Fällen pro 1.000 PJ für Frauen. Außerdem wurde eine auf das Geschlecht unabhängige Inzidenzrate von 2,257 Fällen pro 1.000 PJ berechnet. Das durchschnittliche T2DM-Inzidenzalter lag bei 62,19 Jahren. Bei den Männern zeigt sich ausgehend von der Altersgruppe der <15 Jährigen bis zu der Altersgruppe der  $\geq 90$  Jährigen eine Steigerung der Inzidenzrate von 0,059 Fällen pro 1.000 PJ auf 15,036 pro 1.000 PJ. Bei den Frauen zeigt sich eine Steigerung der Inzidenzrate von 0,093 Fällen pro 1.000 PJ auf 18,751 Fälle pro 1.000 PJ.

Rathmann und Meisinger (2010) beziffern dagegen die gemessene Inzidenzrate bei den 55- bis 74-jährigen Männern auf 20,2, Fälle pro 1.000 PJ und bei Frauen dieser Altersgruppe auf 11,3 Fälle pro 1.000 PJ, gemessen zu Beginn (1999 bis 2001) und am Ende (2006 bis 2008) der siebenjährigen Beobachtungszeit. Dies entspricht etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der deutschen Bevölkerung zwischen 55 bis 74 Jahren (Meisinger et al. 2010). Jedoch bezieht sich diese Berechnung auf die Diagnose einer Prädiabetes.

Aufgrund der unterschiedlich betrachteten Altersgruppen und der Diagnostik der T2DM ergeben sich wie in Tabelle 3-F gezeigt sehr unterschiedliche Inzidenzraten.

Tabelle 3-F: Studien zur Inzidenz von DM in Deutschland

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientenalter	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Inzidenz	Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM
Inzidenz und Prävalenz von T2DM in Deutschland: Eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten (Wilke et al. 2013)	254.524 T2DM Patienten der TK (bundesweit)	Auswertung des bundesweiten Datensatzes der TK	Inzidenz des diagnostizierten T2DM aus einer Stichprobe der Versicherten der TK	Inzidenz: 2,257 pro 1.000 PJ	Ja
KORA Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al. 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55 bis 74 Jahre	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des T2DM auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999–2001 und follow-up 2006–2008	Inzidenz des T2DM in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Inzidenz: 15,8 pro 1.000 PJ	Ja
Wie häufig ist T2DM in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/ KORA-Studien (Meisinger et al. 2010)	887 Teilnehmer im Alter von 55 bis 74 Jahre	Ergebnis mehrerer bevölkerungsbasierter Studien (MONICA, KORA)	Standardisierte Inzidenzrate der 55- bis 74-Jährigen)	Inzidenz: 15,5 pro 1.000 PJ bei den 55- bis 74-jährigen Männern 20,2 pro 1.000 PJ und bei den 55- bis 74-jährigen Frauen 11,3 pro 1.000 PJ	Ja
KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MONICA: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease; PJ: Personenjahre; TK: Techniker Krankenkasse; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus					

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die T2DM Prävalenz hängt stark vom Alter mit teilweise deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschieden ab. In den Altersgruppen der unter 35-Jährigen ist die T2DM Prävalenz der Frauen im Vergleich zu den Männern stets höher. Ab der Altersgruppe der über 35 Jährigen weisen die Männer stets eine höhere T2DM Prävalenz auf (Wilke et al. 2013). Insgesamt steigt sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Prävalenz mit zunehmendem Alter bis

<90 Jahre (Wilke et al. 2013). Lediglich in der ältesten Altersgruppe  $\geq 90$  Jahre nimmt die Prävalenz sowohl bei Männern als auch bei Frauen wieder leicht ab (Wilke et al. 2013).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Wittchen et al. (2007). Hier wurde in einer bundesweiten Stichtagserhebung durch eine Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (n=55.518 Patienten) festgestellt, dass T2DM mit einer Prävalenz von 15,3 % (18,2 % Männer und 13,2 % Frauen) eine der häufigsten Behandlungsdiagnosen in der primärärztlichen Versorgung ist (Wittchen et al. 2007). Insbesondere die ältere Bevölkerung ist hiervon betroffen. Während bei den 50- bis 54-Jährigen nur 12,3 % (Männer 16,3 %; Frauen 9,7 %) betroffen sind, liegt der Anteil bei den 70- bis 74-Jährigen bei 28,9 % (Männer 31,8 %; Frauen 26,9 %) (Wittchen et al. 2007). Nach Wittchen et al. (2007) nimmt die Prävalenz ab dem Alter von 75 Jahren wieder leicht ab (Wittchen et al. 2007). Jedoch zeigt die DEGS, dass die Gruppe Männer ab 70 Jahren einen besonders ausgeprägten Anstieg in der Prävalenz aufweisen (Kurth 2012). Auch zeigt eine Studie der Verbraucherzentrale in Hessen, dass unter den 70-jährigen Senioren in Hessen ca. jeder Fünfte an einem DM (T1DM und T2DM) leidet. In der Gruppe der 75- bis 80-Jährigen steigt dieser Anteil auf 25 % (Verbraucherzentrale Hessen e. V. 2011).

Weiter wurde bei der DEGS festgestellt, dass bei 7,2 % der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren (Frauen: 7,4 %; Männer: 7,0 %) jemals ein DM (T1DM und T2DM) diagnostiziert wurde. Untergruppen, die einen besonders ausgeprägten Anstieg in der Prävalenz zeigen, sind Männer ab 70 Jahren und Frauen unter 40 Jahren sowie Männer und Frauen mit Adipositas (Kurth 2012)<sup>1</sup>

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zur Berechnung der zukünftigen T2DM Prävalenz wurde auf die Studie von Wilke et al. 2013 sowie auf die Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2015 des Statistischen Bundesamts zurückgegriffen (Statistisches Bundesamt 2015; Wilke et al. 2013).

Unter der Annahme, dass die oben dargestellten T2DM-Prävalenzdaten der Versicherten der TK repräsentativ für die deutsche Bevölkerung sind, wären auf Basis der offiziellen Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes von 2008 insgesamt 4.494.709 Patienten (5,48 %) als T2DM prävalent zu bezeichnen (Wilke et al. 2013).

Weiter berechneten Wilke et al., dass die Prävalenz für T2DM im Jahr 2020 aufgrund der demografischen Verschiebung der Bevölkerung auf 6,48 % steigen wird (Wilke et al. 2013). Dies entspricht einer jährlichen Steigerungsrate (von 2008 bis 2020) der T2DM Prävalenz von 0,08 %.

---

<sup>1</sup> Der Anstieg der Prävalenz bei Frauen unter 40 Jahren dürfte auf einen Gestationsdiabetes zurückzuführen sein.

Trotz des vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungsrückganges von 79,1 Mio. Personen im Jahr 2015 auf 78,9 Mio. Personen im Jahr 2020 würde dennoch die Anzahl der T2DM Patienten im gleichen Zeitraum von 4.798.280 Patienten auf 5.112.720 Patienten steigen (Statistisches Bundesamt 2015; Wilke et al. 2013).<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Aufgrund der Alterseinschränkung von Empagliflozin wurden bei der Berechnung der Bevölkerungsanzahl des Statistischen Bundesamtes nur Personen bis 85 Jahre berücksichtigt.

Tabelle 3-G: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz von T2DM in den nächsten 5 Jahren

	2008	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Entwicklung der Bevölkerung bis 85 Jahre in Deutschland von 2015 bis 2020 (in 1.000) (Statistisches Bundesamt 2015)	82.202	79.136	79.231	79.279	79.273	79.128	78.900
T2DM Prävalenz (Wilke et al. 2013)	5,48%	6,06%	6,15%	6,23%	6,31%	6,40%	6,48%
Anzahl der T2DM Patienten	4.494.709	4.798.280	4.870.070	4.939.080	5.004.770	5.061.550	5.112.720
Quelle: Eigene Berechnung (Statistisches Bundesamt 2008; Wilke et al. 2013)							
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus							

Im Gegensatz dazu geht der IDF davon aus, dass im Jahr 2014 von den 63.209.860 in Deutschland wohnenden Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren insgesamt 7.279.350 Patienten an einem DM (T1DM und T2DM) erkrankt seien (IDF 2014). Dies entspricht einer Prävalenz von 11,52 % (IDF 2014). Gemäß den Berechnungen der IDF werden im Jahr 2035 in Deutschland 8.109.480 Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren an DM (T1DM und T2DM) erkrankt sein (IDF 2013). Bei einer geschätzten Einwohnerzahl im Jahr 2035 in dieser Altersklasse in Deutschland von 57.559.000 Menschen entspricht dies einer Prävalenz von 14,08 % (Statistisches Bundesamt 2015).<sup>3</sup> Unter der Annahme einer linearen Entwicklung entspricht dies einer Steigerungsrate der Patienten mit DM (T1DM und T2DM) von 0,12 % pro Jahr.

Hieraus lässt sich für Deutschland im Jahr 2020 eine Bevölkerung von 61.203.000 Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren ableiten (Statistisches Bundesamt 2015). Davon wären 7.491.000 Patienten an einem DM (T1DM und T2DM) erkrankt. Dies würde einer Prävalenz von 12,24 % entsprechen.

Ca. 90 % der an Diabetes Erkrankten leiden an T2DM (Hauner 2013). Im Jahr 2020 werden demnach 6.742.000 Menschen zwischen 20 bis 79 Jahren an T2DM erkrankt sein (IDF 2013; Statistisches Bundesamt 2015). Dies entspricht einer erwarteten Prävalenz in Höhe von 11,02 % im Jahr 2019.

Jedoch werden bei dem Diabetes Atlas die Patienten als DM Patienten angesehen, die einen auffälligen Glukosetoleranztest aufweisen. Außerdem werden im Diabetes Atlas ausschließlich Patienten betrachtet, die zwischen 20 bis 79 Jahre alt sind (IDF 2014).

<sup>3</sup> Berechnung: Anzahl der Menschen, die im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren an einem T1DM bzw. T2DM erkrankt sind/Einwohner in der Altersklasse in Deutschland. Ausgedrückt in Prozent.

### **Mögliche Einflussfaktoren auf die Prävalenz in den nächsten Jahren**

In den nächsten Jahren ist weiterhin aufgrund der demografischen Verschiebung mit einem erhöhten Durchschnittsalter der Bevölkerung zu rechnen (Statistisches Bundesamt 2015). Da mit zunehmendem Alter auch die Diabetesprävalenz ansteigt, ist mit einer steigenden Gesamtdiabetesprävalenz zu rechnen. So zeigt die Studie von Wilke et al. (2013), dass mit zunehmendem Alter die T2DM Prävalenz von 0,04 % bei der Altersgruppe <15 Jahren bis auf 24,70% in der Altersgruppe 85 bis unter 90-Jährigen ansteigt (Tabelle 3-G) (Wilke et al. 2013).

Außerdem zeigen Hoffmann und Icks (2011), dass mit zunehmendem Gewicht die Prävalenz für T2DM zunimmt. Bei einem BMI <25 kg/m<sup>2</sup> liegt die Prävalenz bei 2,1 %, bei einem BMI >40 kg/m<sup>2</sup> bei 27,8 % (Hoffmann und Icks 2011). Durch verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten, besonders bei Kindern und Jugendlichen, wird daher auch in dieser Bevölkerungsgruppe die Prävalenz für T2DM steigen (Danne 2003). Auch bei Erwachsenen führen genetische Prädispositionen sowie veränderte Ernährungsweisen und Bewegungsmangel zu einer steigenden Anzahl an Übergewichtigen (Heidemann et al. 2013). Damit ist auch unter diesem Aspekt weiter mit einer gewissen zusätzlichen Steigerung der Prävalenz von T2DM zu rechnen.

Zudem kann eine verbesserte Aufklärung über die Erkrankung zu einer Verringerung der Dunkelziffer und damit zu einer Steigerung der Diabetesprävalenz beitragen (Heidemann et al. 2013; Rathmann et al. 2013)

#### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Indikation A: Monotherapie mit OAD <sup>4</sup> (ohne Metformin)	Patienten: 327.508 (untere Grenze des 95 %- KI: 326.420 obere Grenze des 95 %- KI: 328.601)	Patienten: 299.730 (untere Grenze des 95 %-KI: 298.686 obere Grenze des 95 %-KI: 300.778)
Quelle: Eigene Berechnung (EMA 2015b; IMS Health 2015; Waldeck 2013)		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

### Zielpopulation Indikation A (Monotherapie)

Insgesamt stellt die Zielpopulation die Gruppe von Patienten dar, die gemäß der Zulassung im jeweiligen Indikationsgebiet für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel grundsätzlich in Frage kommt. Die Zielpopulation teilt sich gemäß den Empfehlungen der NVL in die einzelnen Indikationen auf (BÄK et al. 2013b): Basistherapie plus

- Pharmaka-Monotherapie
- Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination
- Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Für die Therapie mit Empagliflozin ergeben sich folgende Zielpopulationen:

- Monotherapie: Empagliflozin in der Monotherapie ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur

<sup>4</sup> Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die oberen und unteren 95 %-KI unter Verwendung der folgenden Formel (Wilson-Formel) berechnet:

$$ci = \frac{1}{1 + \frac{z^2}{n}} \left( \hat{p} + \frac{z^2}{2n} \pm z \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n} + \frac{z^2}{4n^2}} \right) \quad \text{mit} \quad \hat{p} = \frac{r}{n} \quad \text{und}$$

r = Anzahl der Patienten in einer bestimmten Behandlungsmodalität

n = Gesamtanzahl der diagnostizierten Diabetespatienten

z = z-Wert für 95 %-KI: 1,96

Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

- Zweifachtherapie: Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel einschließlich Insulin angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
- Dreifachtherapie: Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

Im vorliegenden Modul wird nachfolgend die Monotherapie betrachtet.

Zur Berechnung der Zielpopulation müssen bestimmte Patientengruppen ausgeschlossen werden, für die entweder aufgrund des Wirkungsprofils oder fehlender klinischer Erfahrungen keine Therapie mit Empagliflozin empfohlen wird. Diese werden im Folgenden beschrieben.

### ***Patienten mit Nierenfunktionsstörung***

In Hinblick auf die Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen ist in der Fachinformation angegeben: „Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder einer Creatinine Clearance ( $CrCl$ )  $\geq 60 \text{ ml/min}$  nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder einer  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$  sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren  $eGFR$  dauerhaft unter  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder deren  $CrCl$  dauerhaft unter  $60 \text{ ml/min}$  fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf  $10 \text{ mg}$  einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden  $eGFR$  unter  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder einer persistierenden  $CrCl$  unter  $45 \text{ ml/min}$  abgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist“ (EMA 2015b).

Anhand der  $eGFR$  kann eine Nierenfunktionsstörung in fünf Schweregrade eingeteilt werden (Merker et al. 2012c) (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Klassifikation der Nierenfunktion

Stadium der Nierenfunktion <sup>a</sup>	Klassifikation	eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
CKD 1	Normale Nierenfunktion	>90
CKD 2	Leichte Nierenfunktionsstörung	60 bis ≤90
CKD 3a	Mittelschwere Nierenfunktionsstörung	45 bis <60
CKD 3b	Mittelschwere Nierenfunktionsstörung	30 bis <45
CKD 4	Schwere Nierenfunktionsstörung	<30
CKD 5	Terminale Niereninsuffizienz	≤15 und Hämodialysepflicht
Quelle: (Merker et al. 2012c)		
CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic Kidney Disease); eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Study Group		
a: Stadieneinteilung nach eGFR (MDRD) und ohne Berücksichtigung von Albuminurie		

Da gemäß Tabelle 3-H ein eGFR-Wert zwischen 60 und ≤90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> einer leichten Nierenfunktionsstörung entspricht, kann Jardiance<sup>®</sup> für Patienten mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden.

### ***Patienten mit Leberfunktionsstörung***

In Hinblick auf die Anwendung bei Leberfunktionsstörungen ist in der Fachinformation angegeben: „Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...)“ (EMA 2015b).

Aufgrund fehlender Daten zur Prävalenz von schwerer Leberinsuffizienz und dem geringen Anteil an Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child Pough Score C) (5-Jahres-Überlebensrate ca. 21 %) wird dieses Ausschlusskriterium bei der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter beachtet (NICE 2012).

### ***Ältere Patienten***

In Hinblick auf die Anwendung bei älteren Patienten ist in der Fachinformation angegeben: „(...) Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen. (...)“ (EMA 2015b).

Daher werden über 85-Jährige bei der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt.

### ***Kinder und Jugendliche***

In Hinblick auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist in der Fachinformation angegeben: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor“ (EMA 2015b).

Daher werden Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre bei der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt.

### ***Herzinsuffizienz***

In Hinblick auf die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist in der Fachinformation angegeben: „Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor“ (EMA 2015b).

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, besteht bei T2DM-Patienten eine Korrelation zwischen Hypertonie und Herzinsuffizienz. Da der Anteil der Patienten mit Hypertonie mit zunehmendem CKD-Stadium ansteigt<sup>5</sup> und Patienten ab einem CKD 2 (leichte Nierenfunktionsstörung) von der Therapie mit Empagliflozin ausgeschlossen sind, wird diese Einschränkung in der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter beachtet (Merker et al. 2012c).

### **Berechnung der Größe der Zielpopulation für die Indikation A (Monotherapie)**

Empagliflozin in der Monotherapie ist bei Erwachsenen mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Wie in 3.2.2 gezeigt, stellt Metformin gemäß der NVL sowohl in der Monotherapie als auch in der Mehrfachtherapie das Medikament erster Wahl dar. Daher wird davon ausgegangen, dass Patienten, die aktuell keine Metformintherapie erhalten, für eine Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder Unwirksamkeit als ungeeignet erachtet werden.

Die Kontraindikationen für Metformin entspricht in weiten Teilen denen von Empagliflozin (EMA 2015b; Merck 2014). Jedoch ist der Anteil der Patienten, die keine Metformintherapie aufgrund einer Kontraindikation erhalten, nur eingeschränkt bestimmbar.

---

<sup>5</sup> CKD 1: 71,8% Hypertoniker, CKD 2: 81,1% Hypertoniker, CKD 3: 92,2% Hypertoniker und CKD 4: 97,1% Hypertoniker (Merker et al. 2012b)

Empagliflozin ist für Patienten zugelassen, die zwischen 18 und 85 Jahre alt sind, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen und keine schwere Leber- oder Herzinsuffizienz aufweisen. In einer Studie zur „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ wurde festgestellt, dass 72,41 % der gesetzlich krankenversicherten und behandelten T2DM-Patienten unter 85 Jahren eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufwiesen (Waldeck 2013). Der Anteil der Patienten mit Leberfunktions-einschränkungen und/oder Herzinsuffizienz an den Patienten mit Metforminunverträglichkeit ist hingegen nicht bekannt. Daher werden die Ausschlusskriterien Leberfunktions-einschränkung und Herzinsuffizienz nicht weiter berücksichtigt. De facto kann dies zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Für Empagliflozin in der Indikation A (Monotherapie) wird daher die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten, wie in Abbildung 3-5 hergeleitet, berechnet:<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> Etwaige Abweichungen in der Herleitung der Zielpopulation sind auf Rundungsfehler zurückzuführen und werden folgend nicht weiter kommentiert.



Abbildung 3-5: Herleitung der GKV-Zielpopulation in der Monotherapie (Indikation A)

Quelle: Eigene Berechnung (die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Population der nächst höheren Hierarchiestufe)<sup>7</sup> (EMA 2015b; IMS Health 2015; Waldeck 2013)

### Erläuterung der Berechnung der Zielpopulation Indikation A (Monotherapie)

Mangels öffentlich zugänglicher epidemiologischer Daten zu den unterschiedlichen Therapieformen für T2DM-Patienten wird die Zielpopulation für Empagliflozin mit Daten aus dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer berechnet (IMS Health 2015) (Erläuterung des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer siehe Abschnitt 3.2.1).

Die IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer-Daten zeigen in Untersuchungen eine sehr hohe Validität auch im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Daten und sind daher für die Herleitung der Zielpopulation geeignet (Becher et al. 2009). Zur Berechnung der relevanten Zielpopulation

<sup>7</sup> Die Prozentangaben wurden auf zwei Kommastellen gerundet. Mögliche Abweichungen in den Ergebnissen kommen durch Rundungsfehler zustande.

aus dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer wurden die Verschreibungen im Zeitraum von April 2014 bis März 2015 erhoben. Insgesamt wurden die Daten von 2.369.123 Patienten (unabhängig von der Versicherungsart) im Untersuchungszeitraum erhoben und sowohl auf die Gesamtheit der in Deutschland lebenden Bevölkerung als auch auf die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten hochgerechnet.

Laut dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer gab es im Untersuchungszeitraum hochgerechnet 5.996.439 Patienten mit einem diagnostizierten T2DM. Hiervon wurden 4.580.255 Patienten wegen ihres T2DM behandelt. Dies entspricht einem Anteil von 76,38 % der T2DM-Patienten (IMS Health 2015). Hiervon waren 4.253.614 Patienten gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht einem Anteil von 92,87 %. Dieser Anteil entspricht in etwa dem allgemeinen Anteil der gesetzlich krankenversicherten in Deutschland in Höhe von 90 % (Wissenschaftliches Institut der AOK 2013) und bestätigt damit die hohe Validität der Daten des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer.

Von den gesetzlich krankenversicherten und behandelten T2DM-Patienten mit einem Alter von 18 – 85 Jahren wiesen 72,41 % eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf (Waldeck 2013). Dementsprechend würden 2.835.303 Patienten für eine Behandlung mit Empagliflozin in Frage kommen (EMA 2015b; IMS Health 2015; Waldeck 2013).

Von diesen 2.835.303 Patienten wurden 2.089.486 Patienten mit einer OAD-Therapie behandelt. Von diesen erhalten wiederum 1.493.692 Patienten (71,49 %) eine orale Monotherapie (EMA 2015b, 2015b; IMS Health 2015; Waldeck 2013). Für die Indikation A sind insbesondere Patienten geeignet, die eine orale Monotherapie ohne Metformin erhalten. Dies sind 291.078 Patienten.

Weiterhin werden 41.311 Patienten mit einer GLP-1 Therapie behandelt. Davon werden 8.653 Patienten gemäß der Indikation A mit einer GLP-1 Monotherapie behandelt.

Damit ergibt sich für die Indikation A insgesamt eine Zielpopulation in Höhe von 299.730 Patienten (95 %-KI [298.686; 300.778]) (IMS Health 2015; Waldeck 2013).

Wendet man dieselben Berechnungen unabhängig von der Versicherungsart an, entspricht dies in Indikation A (Monotherapie) einer Zielpopulation von insgesamt 327.508 Patienten (95 %-KI [326.420; 328.601]) (EMA 2015b; IMS Health 2015; Waldeck 2013).

Es ist zu berücksichtigen, dass externe Einflüsse, wie beispielsweise G-BA-Beschlüsse, DMPs oder Ordnungsquoten, das Versorgungsgeschehen insgesamt verändern können (Van Lente et al. 2008).

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen*

sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Indikation A: Monotherapie <sup>8</sup>	T2DM-Patienten mit einer eGFR $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> welche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle bei Metforminunverträglichkeit eine Monotherapie mit einem OAD benötigen.	Kein Zusatznutzen belegt	Patienten: 299.730 (untere Grenze des 95 %-KI: 298.686; obere Grenze des 95 %-KI: 300.778)
Quelle: Eigene Berechnung (IMS Health 2015)			
eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: glucagon-like Peptid 1; KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4B (4.4.2 und 4.4.3).

Nach Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel 1. Abschnitt § 3 (1) ist das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der ZVT wie folgt zu quantifizieren (G-BA 2014):

<sup>8</sup> Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die oberen und unteren 95%-KI unter Verwendung der folgenden Formel (Wilson-Formel) berechnet:

$$ci = \frac{1}{1 + \frac{z^2}{n}} \left( \hat{p} + \frac{z^2}{2n} \pm z \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n} + \frac{z^2}{4n^2}} \right) \quad \text{mit} \quad \hat{p} = \frac{r}{n} \quad \text{und}$$

r = Anzahl der Patienten in einer bestimmten Behandlungsmodalität

n = Gesamtanzahl der diagnostizierten Diabetespatienten

z = z-Wert für 95%-KI: 1,96

- *Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;*
- *ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen;*
- *ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen;*
- *ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt;*
- *es ist kein Zusatznutzen belegt;*

*der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie; § 7 Absatz 2 Satz 6 bleibt unberührt.“*

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern*

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Grundlage für die im Abschnitt 3.1 erforderlichen Daten und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>), der AkdÄ (<http://www.akdae.de/>) sowie der WHO (<http://www.who.int/diabetes/en/>). Außerdem wurden auch fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie und dem Deutschen Ärzteblatt als Grundlage hinzugezogen.

Zusätzlich wurde eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur T2DM liefern, in Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern durchgeführt. Die relevanten Informationen stammen aus den deutschen Leitlinien der DDG, der AkdÄ sowie der NVL.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Informationen zu identifizieren.

Die durch die orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung,
- Medikamentöse Therapie des T2DM
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Die Daten zur Epidemiologie wurden auf den Internetseiten des RKI ([www.rki.de](http://www.rki.de)) und der Gesundheitsberichterstattung der Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) (RKI 2005, 2011) sowie auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) (Statistisches Bundesamt 2015) recherchiert. Weiterhin wurden verschiedene Veröffentlichungen zu den deutschen Studien DETECT (Huppertz et al. 2009; Pittrow et al. 2006; RKI 2005), GEMCAS (Hauner et al. 2008), KORA/MONICA (Meisinger et al. 2009; Meisinger et al. 2010; Rathmann et al. 2013; Rathmann und Meisinger 2010) und DEGS (Kurth 2012), die Deutschen Gesundheitsberichte Diabetes 2010 und 2013 (Hauner 2013), der IDF-Atlas (IDF 2012, 2013, 2014) ([www.idf.org](http://www.idf.org)) sowie das Weißbuch Diabetes (Häussler et al. 2010) herangezogen. Die

detaillierten Informationen zur Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz finden sich in der Stellungnahme von Boehringer Ingelheim zur vom IQWiG am 28.12.2011 fertig gestellten Nutzenbewertung zu Linagliptin (G-BA 2012) und in den dort erbrachten Referenzen.

Ausgehend von den Veröffentlichungen des RKI, Hauner et al., Wittchen et al. und Wilke et al. (Hauner et al. 2007; RKI 2012; Wilke et al. 2013; Wilke et al. 2014; Wittchen et al. 2007) wurde untersucht, wie sich die Prävalenz von T2DM mit zunehmendem Alter verhält. Ergänzend hierzu wurde eine spezifische Recherche in den einschlägigen Suchmaschinen (Google und Google Scholar) sowie in der Fachliteratur durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden dabei „Alter“+, „Diabetes“, „Diabetes“+, „Entwicklung“ und „Diabetes“+, „Senioren“ genutzt.

Zur Beschreibung der Entwicklung der Prävalenz für T2DM wurde der Diabetes Atlas hinzugezogen (IDF 2013). Zur Evaluation weiterer Einflussfaktoren wurde eine weitere Recherche in der Fachliteratur durchgeführt. Weiterhin wurden ausgehend von den Ergebnissen von Hoffmann und Icks (2011), Heidemann et al. (2013) sowie der Barmer Ersatzkasse Einflussfaktoren auf die zukünftige Prävalenzentwicklung recherchiert und diskutiert (Barmer GEK 2013; Heidemann et al. 2013; Hoffmann und Icks 2011).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbZ-Pharma 2014a. *Fachinformation Acarbose AbZ 50 mg/ 100 mg Tabletten: Februar 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
2. AbZ-Pharma 2014b. *Fachinformation Metformin® AbZ 850 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
3. ADA 2005. *Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia*. *Diabetes Care* 28 (5), S. 1245–1249.
4. Adler A. I., Stratton I. M., Neil H. A. W. et al. 2000. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. *British Medical Journal* 321 (7258), S. 412–419.
5. Aganović I. und Dušek T. 2007. *Pathophysiology of metabolic syndrome*. Verfügbar unter: [http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/Pathophysiology\\_of\\_Metabolic\\_Syndrome.pdf](http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/Pathophysiology_of_Metabolic_Syndrome.pdf), abgerufen am: 21.01.2016.
6. AkdÄ 2009. *Diabetes mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*, 2. Aufl. Sonderheft 1. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>, abgerufen am: 28.05.2014.

7. Alexander C. M., Landsman P. B., Teutsch S. M. und Haffner S. M. 2003. *NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older*. *Diabetes* 52 (5), S. 1210–1214.
8. Alvarez Guisasaola F., Mavros P., Nocea G., Alemao E., Alexander C. M. und Yin D. 2008. *Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10 (Suppl 1), S. 8–15.
9. Andrianesis V. und Doupis J. 2013. *The role of kidney in glucose homeostasis - SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment*. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 6 (5), S. 1–21.
10. AstraZeneca 2015a. *Fachinformation Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen: Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
11. AstraZeneca 2015b. *Fachinformation BYETTA® 5 µg / 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen: Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
12. BÄK, KBV und AWMF 2010. *Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 5*. Verfügbar unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/nvl-001dl\\_S3\\_Nierenerkrankungen\\_bei\\_Diabetes\\_Erwachsene\\_2013-05\\_01.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2013-05_01.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
13. BÄK, KBV und AWMF 2011. *Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 1.2*. Verfügbar unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/nvl-t2d-neuro-lang.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-t2d-neuro-lang.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
14. BÄK, KBV und AWMF 2013a. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung: Version 3*. Verfügbar unter: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/), abgerufen am: 23.08.2013.
15. BÄK, KBV und AWMF 2013b. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.07.2015.
16. Barmer GEK 2013. *Standardisierte Diabetesprävalenzen je Bundesland 2012*. Verfügbar unter: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/BILDER/Presse/2013/Diabetes-Praevalezenz\\_erg\\_klein\\_01.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/BILDER/Presse/2013/Diabetes-Praevalezenz_erg_klein_01.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
17. Barnett A. H., Cradock S., Fisher M., Hall G., Hughes E. und Middleton A. 2010. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes*. *International Journal of Clinical Practice* 64 (8), S. 1121–1129.
18. Becher H., Kostev K. und Schröder-Bernhardi D. 2009. *Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and*

- pharmacoeconomic studies*. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 47 (10), S. 617–626.
19. Berlin-Chemie 2015a. *Fachinformation Velmetia® 50 mg/850 mg 50mg/1000 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
  20. Berlin-Chemie 2015b. *Fachinformation Xelevia® 25mg 50mg 100mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
  21. Boehringer Ingelheim 2010. *Studienbericht Studie 1245.9* Document number: U10-2261-04. *Data on file*.
  22. Boehringer Ingelheim 2012a. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.
  23. Boehringer Ingelheim 2012b. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.
  24. Boehringer Ingelheim 2013a. *Studienbericht Studie 1245.33* Document number: U12-3817-01. *Data on file*.
  25. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienbericht Studie 1245.49* Document number: U13-2122-01. *Data on file*.
  26. Boehringer Ingelheim 2014. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file*.
  27. Bramlage P., Binz C., Gitt A. K. et al. 2010. *Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis): study protocol and patient characteristics at baseline*. Cardiovascular Diabetology 9 (53), S. 1–14.
  28. Burger M. und Tiemann F. 2005. *Diabetes mellitus in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme nach Daten des telefonischen Gesundheitssurveys 2003*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 48 (11), S. 1242–1249.
  29. Buysschaert M., Paris I., Selvais P., Oriot P. und Preumont V. 2012. *Glycemic Control and Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Intensified To Three Insulin Regimens After Therapeutic Failure To Exenatide*. Acta Clinica Belgica 67 (4), S. 250–254.
  30. Danne T. 2003. *Typ 2 Diabetes bei Kindern immer häufiger: steigende Zahl an übergewichtigen Kindern führt zu "Altersdiabetes" in jungen Jahren*. Verfügbar unter: <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/news/archiv/08-2003/index.html?TextID=2411>, abgerufen am: 29.06.2014.
  31. Davis R. E., Morrissey M., Peters J. R., Wittrup-Jensen K., Kennedy-Martin T. und Currie C. J. 2005. *Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes*. Current Medical Research and Opinion 21 (9), S. 1477–1483.
  32. DDG 2004. *Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes: Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. Verfügbar unter: [http://diabetes-news.de/wp-content/uploads/2013/09/empfehlung\\_beruf\\_6.pdf](http://diabetes-news.de/wp-content/uploads/2013/09/empfehlung_beruf_6.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
  33. DDG 2012. *Gefahr Unterzucker: Diabetes Herbsttagung: Unterzucker bei Diabetes – alte Menschen erkennen die Symptome oft nicht*. DDG Pressemeldungen. Verfügbar unter: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/nc/presse/ddg-pressemeldungen/meldungen-detailansicht/article/diabetes-herbsttagung-unterzucker-bei-diabetes-alte-menschen-erkennen-die-symptome-oft->

- nicht.html?cHash=98229a1941bac14f6d573515233116ee&sword\_list[0]=gefahr&sword\_list[1]=unterzucker, abgerufen am: 05.06.2014.
34. DeFronzo R. A. und Abdul-Ghani M. A. 2011. *Preservation of Beta-Cell Function: The Key to diabetes Prevention*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 96 (8), S. 2354–2366.
  35. DeFronzo R. A., Hompesch M., Kasichayanula S. et al. 2012. *Dapagliflozin reduces renal threshold for glucose excretion in type 2 diabetes*. Diabetologica 55 (Suppl 1), S. 747.
  36. Del Prato S. 2009. *Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies*. Diabetic Medicine 26 (12), S. 1185–1192.
  37. Drucker D. J. 2007. *Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes: Preclinical biology and mechanisms of action*. Diabetes Care 30 (6), S. 1335–1343.
  38. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome*. Diabetologia Croatica 2008 (37-4), S. 83–89.
  39. Egan A. G., Blind E., Dunder K. et al. 2014. *Pancreatic safety of Incretin-Based Drugs: FDA and EMA Assessment*. The New England Journal of Medicine 370 (9), S. 794–797.
  40. EMA 2015a. *Summary of Product Characteristics Trajenta: August 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002110/WC500115745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf), abgerufen am: 23.11.2015.
  41. EMA 2015b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Dezember 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf), abgerufen am: 15.12.2015.
  42. EMA 2015c. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf), abgerufen am: 23.12.2015.
  43. Esposito K., Chiodini P., Bellastella G., Maiorino M. I. und Giugliano D. 2012. *Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients*. Diabetes, Obesity and Metabolism 14 (3), S. 228–233.
  44. Evans J. M. M., Ogston S. A., Emslie-Smith A. und Morris A. D. 2006. *Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin*. Diabetologia Journal 49 (5), S. 930–936.
  45. FDA 2008. *Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes*. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidance/ucm071627.pdf>, abgerufen am: 20.05.2015.
  46. Ferner R. E. und Neil H. A. W. 1988. *Sulphonylureas and hypoglycaemia*. British Medical Journal 2 (296), S. 949–950.
  47. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. 2014. *Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients*. Journal of Clinical Investigation 124 (2), S. 499–508.
  48. Forst T., Hanefeld M., Jacob S. et al. 2013. *Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Diabetes & Vascular Disease Research 10 (4), S. 302–314.

49. Freichel M. und Mengel K. 2013. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–368.
50. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al. 2012. *2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial*. *Lancet* 380 (9840), S. 475–483.
51. G-BA 2012. *Zusammenfassende Dokumentation Stand: 12. Juni 2012 I über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin vom 29. März 2012*. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
52. G-BA 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013*. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
53. G-BA 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
54. G-BA 2014. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 23.04.2015.
55. Gerich J. E. 2010. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. *Diabetic Medicine* 27 (2), S. 136–142.
56. Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P. et al. 2008. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes*. *The New England Journal of Medicine* 358 (24), S. 2545–2559.
57. GlaxoSmithKline 2014. *Fachinformation Eperzan® 30 mg 50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Dezember 2014*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
58. Gram J., Henriksen J. E., Grodum E. et al. 2011. *Pharmacological Treatment of the Pathogenetic Defects in Type 2 Diabetes: the randomized multicenter South Danish Diabetes Study*. *Diabetes Care* 34 (1), S. 27–33.
59. Hach T., Gerich J. E., Salsali A. et al. 2013. *Empagliflozin Improves Glycemic Parameters and Several Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Pooled Data from Four Pivotal Phase III Trials: Poster No. 69-LB*. ADA, 2013, Chicago.
60. Haffner S. M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K. und Laakso M. 1998. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *The New England Journal of Medicine* 339 (4), S. 229–234.

61. Hagen B., Altenhofen L., Groos S., Kretschmann J. und Weber A. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein*. Echo VERLAGSGRUPPE GmbH, Köln, S. 37-57.
62. Hardman T. C., Rutherford P., Dubrey S. W. und Wierzbicki A. S. 2010. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: from Apple Tree to 'Sweet Pee'*. Current Pharmaceutical Design 16 (34), S. 3830–3838.
63. Hauner H. 2013. *Diabetesepidemie und Dunkelziffer*, in: diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2013*. Kirchheim + Co., Mainz, S. 10–16.
64. Hauner H., Hanisch J., Bramlage P. et al. 2008. *Prevalence of Undiagnosed Type-2-Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in German Primary Care: Data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 116 (1), S. 18–25.
65. Hauner H., Köster I. und Schubert I. 2007. *Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004*. Deutsches Ärzteblatt 104 (41), S. 2799–2805.
66. Häussler B., Klein S. und Hagenmeyer E.-G. 2010. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahmen und Zukunftsperspektiven*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York.
67. Häussler B., Klein S., Hagenmeyer E.-G., Storz P. und Jessel S. 2006. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahmen und Zukunftsperspektiven der Versorgung einer Volkskrankheit*. Thieme, Stuttgart, New York, S. 2-14.
68. Heidemann C., Du Y., Schubert I., Rathmann W. und Scheidt-Nave C. 2013. *Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 5/6 (5-6), S. 667–668.
69. Heise T., Seewaldt-Becker E., Macha S. et al. 2013. *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, Obesity and Metabolism 15 (7), S. 613–621.
70. Hoffmann F. und Icks A. 2011. *Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies*. Diabetic Medicine 28 (8), S. 919–923.
71. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A., Matthews D. R. und Neil H. A. W. 2008a. *10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. The New England Journal of Medicine 359 (15), S. 1577–1589.
72. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A., Neil H. A. W. und Matthews D. R. 2008b. *Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes*. The New England Journal of Medicine 359 (15), S. 1565–1576.
73. Hsueh W. A. und Wyne K. 2011. *Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension*. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.) 13 (4), S. 224–237.
74. Huppertz E., Pieper L., Klotsche J. et al. 2009. *Diabetes Mellitus in German Primary Care: Quality of Glycaemic Control and Subpopulations not well Controlled - Results of the DETECT Study*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 117 (1), S. 6–14.
75. IDF 2012. *Diabetes Atlas 5th Edition Update - Country Estimates Table 2012*. Verfügbar unter:  
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=6&cad=rj>

- a&uact=8&ved=0CEgQFjAF&url=https%3A%2F%2Fwww.idf.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FIDFAtlas5E\_Detailed\_Estimates\_0.xls&ei=h6LrU6KiAdj\_yQT504HQBA&usg=AFQjCNGc6lZP11OvGPWVwtNACsJvZ92kOw&bvm=bv.72938740,d.aWw, abgerufen am: 05.06.2014.
76. IDF 2013. *Diabetes Atlas 6th Edition*. Verfügbar unter: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
77. IDF 2014. *Diabetes Atlas 6th Edition Update - Country Estimates Table 2014*. Verfügbar unter: [http://www.idf.org/sites/default/files/6th-Edition-Estimates\\_Update\\_2014.xls](http://www.idf.org/sites/default/files/6th-Edition-Estimates_Update_2014.xls), abgerufen am: 02.06.2015.
78. IMS Health 2015. *IMS® Disease Analyzer: Patientenpotenziale im Diabetes Markt. Data on file*.
79. IQWiG 2011. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht. Auftrag V09-04 Version 1.0 Stand: 07.11.2011*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/V09-04\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche\\_und-bewertung\\_fuer\\_das\\_DMP\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
80. IQWiG 2012. *Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten Abschlussbericht: Version 1.0 Stand 14.05.2012*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung\\_der\\_Adipositas\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ2.pdf](https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
81. IQWiG 2013. *Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 27.06.2013. Dossierbewertung*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
82. Janka H. U. 2011. *Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 354–363.
83. Johnson J. A., Simpson S. H., Toth E. L. und Majumdar S. R. 2005. *Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes*. *Diabetic Medicine* 22 (4), S. 497–502.
84. Johnston S. S., Conner C., Aagren M., Smith D. M., Bouchard J. und Brett J. 2011. *Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 34 (5), S. 1164–1170.
85. Kahn B. B. und Flier J. S. 2000. *Obesity and insulin resistance*. *Journal of Clinical Investigation* 106 (4), S. 473–481.
86. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A. et al. 2006. *Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy*. *The New England Journal of Medicine* 355 (23), S. 2427–2443.
87. Kahn S. E., Lachin J. M., Zinman B. et al. 2011. *Effects of Rosiglitazone, Glyburide, and Metformin on  $\beta$ -Cell Function and Insulin Sensitivity in ADOPT*. *Diabetes* 60 (5), S. 1552–1560.
88. Kellerer M. 2001. *Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes*. Verfügbar unter: <http://www.diabetes-heute.uni->

- duesseldorf.de/fachthemen/insulinresistenz/index.html?TextID=969#6, abgerufen am: 05.06.2014.
89. Kellerer M. und Häring H.-U. 2011. *Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 73–75.
90. Kern W. 2011. *Hypoglykämie bei Menschen mit Diabetes mellitus*. *Der Diabetologe* 7 (7), S. 515–526.
91. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D. und DeMets D. L. 1989. *Is Blood Pressure a Predictor of the Incidence or Progression of Diabetic Retinopathy?* *Archives of Internal Medicine* 149 (11), S. 2427–2432.
92. Korytkowski M. 2002. *When oral agents fail: practical barriers to starting insulin*. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 26 (Suppl 3), S. S18-24.
93. Kulzer B. 2005. *Angst vor der Spritze*. Verfügbar unter: <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/behandlung/index.html?TextID=2733>, abgerufen am: 05.06.2014.
94. Kurth B. M. 2012. *Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS)*. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012 (8), S. 980–990.
95. Laiteerapong N., Karter A. J., Liu J. Y. et al. 2011. *Correlates of Quality of Life in Older Adults With Diabetes: The Diabetes & Aging Study*. *Diabetes Care* 34 (8), S. 1749–1753.
96. Liebl A., Mata M. und Eschwege E. 2002. *Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe*. *Diabetologia Journal* 45 (7), S. S23-8.
97. Lilly 2014. *Fachinformation Trulicity® 0,75 mg 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: November 2014*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
98. Lobmann R. und Balletshofer B. 2011. *Diabetisches Fußsyndrom*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 495–523.
99. Lundkvist J., Berne C., Bolinder B. und Jönsson L. 2005. *The economic and quality of life impact of hypoglycemia*. *The European Journal of Health Economics* 6 (3), S. 197–202.
100. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal* 34 (28), S. 1–72.
101. Marrett E., Stargardt T., Mavros P. und Alexander C. M. 2009. *Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11 (12), S. 1138–1144.
102. Matthaëi S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009 (4), S. 32–64.
103. Matthaëi S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2011. *Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. *Diabetologie und Stoffwechsel Supplement* 2 (6), S. 131–136.

104. Mehnert H. 2013. *Hypoglykämien fördern Herzinfarkte, Stürze und Demenz*. Verfügbar unter: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/article/841868/mehnert-kolumne-hypoglykaemien-foerdern-herzinfarkte-stuerze-demenz.html>, abgerufen am: 05.06.2014.
105. Meisinger C., Kandler U. und Ladwig K. H. 2009. *Living Alone is Associated with an Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Men but Not Women From the General Population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study*. *Psychosomatic Medicine* 71 (7), S. 784–788.
106. Meisinger C., Strassburger K., Heier M. et al. 2010. *Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study*. *Diabetic Medicine* 27 (3), S. 360–362.
107. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
108. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012a. *Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Menschen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland - eine repräsentative Analyse*. DDG, 2012.
109. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012b. *Verordnungshäufigkeit von Antihypertensiva bei Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Altersgruppen: Poster Nr. PSI-1*. 36. Wissenschaftlicher Kongress der DHL®/ Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 2012, Berlin.
110. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012c. *Prävalenz der Hypertonie in Korrelation zur Nierenfunktion bei Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland: Poster Nr. PSI-3*. 36. Wissenschaftlicher Kongress der DHL®/ Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Dezember 2012, Berlin.
111. Miller R. A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B. und Birnbaum M. J. 2013. *Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP*. *Nature* 494 (7436), S. 256–260.
112. Monami M., Genovese S. und Mannucci E. 2013. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (10), S. 938–953.
113. NICE 2012. *What is the Child-Pugh score? Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals*. Verfügbar unter: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/GetDocument.aspx?pageId=787974>, abgerufen am: 05.05.2014.
114. Nissen S. E. und Wolski K. 2007. *Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes*. *The New England Journal of Medicine* 356 (24), S. 2457–2471.
115. Novartis Pharma 2013. *Fachinformation Vildagliptin Metformin Eucreas® 50 mg/850 mg Filmtabletten/Eucreas® 50 mg/1000mg Filmtabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
116. Novo Nordisk 2015. *Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: September 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.

117. Oyer D. S. 2013. *The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes*. Current Diabetes Reviews 9 (3), S. 195–208.
118. Panten U., Schwanstecher M. und Schwanstecher C. 1996. *Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 104 (1), S. 1–9.
119. Patel A. A., MacMahon S., Chalmers J. et al. 2008. *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. The New England Journal of Medicine 358 (24), S. 2560–2572.
120. Petrak F., Rodriguez Rubio A., Kaltheuner M. et al. 2011. *Psychische Belastungen und Therapieadhärenz von Patienten mit Diabetes in DSPen*. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 1/2011 (20), S. 7–14.
121. Pfeiffer A. F. und Klein H. H. 2014. *The treatment of type 2 diabetes*. Deutsches Ärzteblatt international 111 (5), S. 69-81; quiz 82.
122. Pittrow D., Stalla G. K., Zeiher A. M. et al. 2006. *Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 101 (8), S. 635–644.
123. PMV Forschungsgruppe 2013a. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 1: Medikamentöse Behandlung und Morbiditätsentwicklung inzidenter Diabetiker in einer Längsschnittsbeobachtung von sieben Jahren. Data on file*.
124. PMV Forschungsgruppe 2013b. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 3: Exzessanalysen. Data on file*.
125. PMV Forschungsgruppe 2013c. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen. Modul 2: Patientencharakteristika bei Erstverordnung einer medikamentösen Therapie. Data on file*.
126. Rathmann W., Haastert B., Icks A. et al. 2003. *High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000*. Diabetologia Journal 46 (2), S. 182–189.
127. Rathmann W. und Meisinger C. 2010. *Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/KORA-Studien*. Der Diabetologe 6 (3), S. 170-176.
128. Rathmann W., Scheidt-Nave C., Roden M. und Herder C. 2013. *Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion*. Deutsches Ärzteblatt 110 (19), S. 331–337.
129. Rathmann W., Strassburger K., Heier M. et al. 2009. *Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study*. Diabetic Medicine 26 (12), S. 1212–1219.
130. Regionalbüros für Europa von WHO und IDF 1989. *Die St. Vincent Deklaration - Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung*. Regionalbüros für Europa von WHO und IDF, Oktober 1989, St. Vincent.
131. Reinauer H. und Scherbaum W. A. 2009. *Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA1c*. Deutsches Ärzteblatt 106 (17), S. 805–806.
132. RKI 2005. *Diabetes Mellitus (Heft 24)*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.

133. RKI 2006. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
134. RKI 2011. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
135. RKI 2012. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010": Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert Koch-Institut, Berlin.
136. Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. 2013. *Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 1 (3), S. 208–219.
137. Rosenstock J., Jelaska A., Frappin G. et al. 2014. *Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 37 (7), S. 1815–1823.
138. Rosenwasser R. F., Sultan S., Sutton D., Choksi R. und Epstein B. J. 2013. *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes*. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2013 (6), S. 453–467.
139. Sanofi 2010. *Fachinformation Diastabol® 50 mg Tabletten, Diastabol® 100 mg Tabletten: Oktober 2010*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
140. Sanofi 2013a. *Fachinformation Lyxumia® 10 Mikrogramm Injektionslösung: September 2013*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
141. Sanofi 2013b. *Fachinformation Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung: September 2013*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
142. Sanofi 2015. *Fachinformation Euglucon® N 3,5 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 14.12.2015.
143. Schnee M. 2008. *Sozioökonomische Strukturen und Morbidität in den gesetzlichen Krankenkassen*, in: Böcken J. et al. (Hrsg.), *Gesundheitsmonitor 2008. Gesundheitsversorgung und Gestaltungsoptionen aus der Perspektive der Bevölkerung*. Verlag Bertelsmann Stiftung, Gütersloh, S. 88–104.
144. Schramm T. K., Gislason G. H., Vaag A. et al. 2011. *Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study*. *European Heart Journal* 32 (15), S. 1900–1908.
145. SIGN 2010. *Management of Obesity: A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh.
146. Smiley T., Oh P. und Shane L. G. 2001. *The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes: a systematic review*. *The Canadian Journal of Cardiology* 17 (7), S. 797–805.
147. Solomon T. P. J., Knudsen S. H., Karstoft K., Winding K., Holst J. J. und Pedersen B. K. 2012. *Examining the Effects of Hyperglycemia on Pancreatic Endocrine Function in Humans: Evidence for in Vivo Glucotoxicity*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (12), S. 4682–4691.

148. STADAPharm 2014. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten: Oktober 2014*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
149. Statistisches Bundesamt 2008. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/Bevoelkerungsfortschreibung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/Bevoelkerungsfortschreibung.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 02.08.2013.
150. Statistisches Bundesamt 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 02.06.2015.
151. Tchernof A. und Després J.-P. 2013. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. *Physiological Reviews* 93 (1), S. 359–404.
152. Thefeld W. 1999. *Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands*. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2), S. 85–89.
153. Thürmann P. A., Szymanski J. und Hasford J. 2007. *ABSCHLUSSBERICHT Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung „Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen“: Zeitraum: 01.01.2005 bis 31.12.2006*. Verfügbar unter: <http://www.pharmacoepi.de/ergebnisse/abschlussbericht-2006>, abgerufen am: 28.08.2013.
154. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. et al. 2015. *Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension*. *Diabetes Care* 38 (3), S. 420–428.
155. Trujillo J. M., Nuffer W. und Ellis S. L. 2015. *GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies*. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 6 (1), S. 19–28.
156. Tschöpe D., Bramlage P., Binz C. et al. 2011. *Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients: an analysis of the DiaRegis registry*. *Cardiovascular Diabetology* 10 (66), S. 1–7.
157. Turnbull F. M., Abraira C., Anderson R. J. et al. 2009. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. *Diabetologia Journal* 52 (11), S. 2288–2298.
158. Turner R. C., Millns H., Neil H. A. W. et al. 1998. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23)*. *British Medical Journal* 316 (7134), S. 823–828.
159. UK Hypoglycaemia Study Group 2007. *Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration*. *Diabetologia Journal* 50 (6), S. 1140–1147.
160. UKPDS 1998a. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 352 (9131), S. 854–865.
161. UKPDS 1998b. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 352 (9131), S. 837–853.
162. UKPDS 1998c. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. *British Medical Journal* 317 (7160), S. 703–713.

163. Van Lente E. J., Willenborg P. und Egger B. 2008. *Auswirkungen der Disease-Management-Programme auf die Versorgung chronisch kranker Patienten in Deutschland: eine Zwischenbilanz*. Gesundheits- und Sozialpolitik 2008 (3), S. 10–18.
164. Verbraucherzentrale Hessen e. V. 2011. *Kapitel 4 Senioren in Hessen*. Verfügbar unter: [http://www.sozialnetz.de/global/show\\_document.asp?id=aaaaaaaaaafomm](http://www.sozialnetz.de/global/show_document.asp?id=aaaaaaaaaafomm), abgerufen am: 05.06.2014.
165. Waldeck B. 2013. *eGFR calculated by MDRD by age groups and gender (PPS set). Data on file*.
166. Whitmer R. A., Karter A. J., Yaffe K., Quesenberry C. P., JR und Selby J. V. 2009. *Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. Journal of the American Medical Association 301 (15), S. 1565–1572.
167. Wild D., Maltzahn R. von, Brohan E., Christensen T., Clauson P. und Gonder-Frederick L. 2007. *A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education*. Patient Education and Counseling 68 (1), S. 10–15.
168. Wilke T., Ahrendt P., Schwartz D., Linder R., Ahrens S. und Verheyen F. 2013. *Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland: Eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten*. Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946) 138 (3), S. 69–75.
169. Wilke T., Groth A., Fuchs A. et al. 2014. *Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients*. Diabetes Research and Clinical Practice 106 (2), S. 275–285.
170. Wissenschaftliches Institut der AOK 2013. *GKV–PKV*. Verfügbar unter: [http://www.wido.de/gkv\\_pkv.html](http://www.wido.de/gkv_pkv.html), abgerufen am: 05.06.2014.
171. Wittchen H. U., Pieper L., Eichler T. und Klotsche J. 2007. *Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten*. Verfügbar unter: [http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen\\_Versorgung.pdf](http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen_Versorgung.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
172. Zammitt N. N. und Frier B. M. 2005. *Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities*. Diabetes Care 28 (12), S. 2948–2961.
173. Zinman B., Inzucchi S. E., Lachin J. M. et al. 2014. *Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)*. Cardiovascular Diabetology 13 (na), S. 102.
174. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: Epub ahead of print*. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720#t=article>, abgerufen am: 27.10.2015.
175. Zoungas S., Patel A. A., Chalmers J. et al. 2010. *Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death*. The New England Journal of Medicine 363 (15), S. 1410–1418.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Zusammenfassung 3.3

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.

Für Patienten in der Monotherapie ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten pro Patient wie folgt (Daten aus Tabelle 3-10):

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Empagliflozin	299.730	Im ersten Jahr: 402,33 € Ab dem zweiten Jahr: 402,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Glibenclamid	39.145	31,98 €- 97,13 €
Glimepirid	260.585	69,70 €- 192,45 €

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin</b>				
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	„Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2- Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.“	1x täglich	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) <sup>1</sup>	„Nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutzuckerspiegels geführt haben.“	0,5-3x täglich	Kontinuierlich	365
Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg /	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsre-	1x täglich	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013) <sup>1</sup>	duktion allein nicht ausreichen.“			
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
<sup>1</sup> Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-I vollständig dargestellt.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen von Empagliflozin (EMA 2015), Glibenclamid (Sanofi 2015) und Glimepirid (Sanofi 2013).

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der täglichen oralen Einnahme von Empagliflozin, Glimepirid oder Glibenclamid.

Tabelle 3-I: Auflistung aller in Deutschland verfügbaren Präparate pro Wirkstoff

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
Empagliflozin	Boehringer Ingelheim Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Kein Generikum erhältlich
Glibenclamid	Sanofi-Aventis Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AbZ-Pharma Glibenclamid AbZ 1,75 mg / 3,5 mg Tabletten (AbZ-Pharma 2014a), Gliben-CT 1,75 mg / 3,5 mg Tabletten (AbZ-Pharma 2014b),</li> <li>• ALIUD PHARMA Glibenclamid AL 3,5 mg Tabletten (ALIUD PHARMA 2014),</li> <li>• Heumann Glibenclamid 3,5 mg Tabletten (Heumann 2010), Hexal GlibenHEXAL® 3,5 mg Tabletten (Hexal 2012),</li> <li>• ratiopharm Glib-ratiopharm® S 1,75 mg / 3,5 mg Tabletten (ratiopharm 2014),</li> <li>• STADapharm Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten (STADapharm 2014),</li> </ul>
Glimepirid	Sanofi-Aventis Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1A Pharma Glimepirid – 1 A Pharma® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (1A PHARMA 2013),</li> <li>• AAA Pharma Glimepirid AAA-Pharma® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (AAA Pharma 2005),</li> <li>• AbZ-Pharma Glimepirid AbZ 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (AbZ-Pharma 2013a) Glimepirid-CT 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (AbZ-Pharma 2013b),</li> <li>• Accord Healthcare Glimepiride Accord 1 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014a), Glimepiride Accord 2 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014b), Glimepiride Accord 3 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014c), Glimepiride Accord 4 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014d),</li> <li>• Actavis / Aurobindo Pharma GLIMEPIRID-ISIS® 1mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Tabletten (Actavis 2013),</li> <li>• ALIUD PHARMA</li> </ul>

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
		<p>Glimepirid AL 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (ALIUD PHARMA 2013),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aristo Pharma Glimepirid Aristo® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Aristo Pharma 2014),</li> <li>• Biomo Pharma Glimepirid biomo 2 mg Tabletten (Biomo Pharma 2012a), Glimepirid biomo 3 mg Tabletten (Biomo Pharma 2012b), Glimepirid biomo 4 mg Tabletten (Biomo Pharma 2010a), Glimepirid biomo 6 mg Tabletten (Biomo Pharma 2010b),</li> <li>• Heumann / Heunet Pharma/ norispharm Glimepirid Heumann 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Heumann et al. 2013),Hexal Glimepirid HEXAL® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Hexal 2013),</li> <li>• ratiopharm Glimepirid-ratiopharm® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (ratiopharm 2013),</li> <li>• STADapharm Glimepirid STADA® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Tabletten (STADapharm 2011),</li> <li>• Teva Glimepirid-Teva® 4 mg Tabletten (TEVA 2013),</li> <li>• Winthrop Arzneimittel, Zentiva Pharma Glimepirid Winthrop 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Winthrop Arzneimittel und Zentiva Pharma 2013),</li> <li>• Woerwag Pharma Glimegamma® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Woerwag Pharma 2013)</li> </ul>
Quelle: Produktstand 01.12.2015 (Lauer-Fischer 2015)		

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin</b>			
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	„Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2- Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.“	Kontinuierlich  1x täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) <sup>1</sup>	„Nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.“	Kontinuierlich  0,5-3x täglich	365
Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013) <sup>1</sup>	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	Kontinuierlich  1x täglich	365
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<sup>1</sup> Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-I vollständig dargestellt.			
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD

(Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin</b>				
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	„Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2- Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.“	365	10 mg oder 25 mg	<b>Verbrauch pro Tag * Tage:</b> 1x 10 mg x 365 = 3.650 mg oder 1x 25 mg x 365 = 9.125 mg  <b>Spanne:</b> 3.650 mg – 9.125 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) <sup>1</sup>	„Nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.“	365	0,5x 3,5 mg oder 1,75 mg oder 3,5 mg oder 1,75 mg + 3,5 mg oder 2x 3,5 mg oder 1,75 mg + 2x 3,5 mg oder 3x 3,5 mg	<b>Verbrauch pro Tag * Tage:</b> 1x (0,5x 3,5 mg) x365= 638,75 mg oder 1x (1x 1,75 mg) x365= 638,75 mg oder 1 x (1 x 3,5 mg) x365= 1.277,50 mg oder 1x (1x (1,75 mg+3,5 mg)) x365= 1.916,25 mg oder 1x (2x 3,5 mg) x365= 2.555 mg oder 1x (1x 1,75 mg+2x 3,5 mg) x365= 3.193,75 mg oder 1x (3x 3,5 mg) x365 = 3.832,50 mg  <b>Spanne:</b> 638,75 mg–3.832,50 mg
Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten (Sanofi 2013) <sup>1</sup>	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	365	1 mg oder 2 mg oder 3 mg oder 4 mg oder 5 mg oder 6 mg	<b>Verbrauch pro Tag * Tage:</b> 1x 1 mg x365 = 365 mg oder 1x 2 mg x365 = 730 mg oder 1x 3 mg x365 = 1.095 mg oder 1x 4 mg x365 = 1.460 mg oder 1x (1x1 mg+1x4 mg) x365 = 1.825 mg oder 1x 6 mg x365 = 2.190 mg  <b>Spanne:</b> 365 mg–2.190 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<sup>1</sup> Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-I vollständig dargestellt.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.

Für Glibenclamid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation zwischen 1,75 mg und 10,5 mg pro Tag gegeben (Sanofi 2015). Für Glimpirid wird eine Dosierungsempfehlung der Fachinformation zwischen 1,0 mg und 6,0 mg pro Tag gegeben (Sanofi 2013).

Aus diesen Angaben ergeben sich die folgenden Jahresdurchschnittsverbräuche:

- Empagliflozin (EMA 2015)  
 Dosierungsempfehlung pro Tag: 10 mg oder 25 mg  
 Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 10 mg  $\times$  365 Behandlungstage= 3.650,00 mg  
 Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 25 mg  $\times$  365 Behandlungstage= 9.125,00 mg
- Glibenclamid (Sanofi 2015)  
 Dosierungsempfehlung pro Tag: 1,75 mg – 10,5 mg  
 Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 1,75 mg  $\times$  365 Behandlungstage= 638,75 mg  
 Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 10,5 mg  $\times$  365 Behandlungstage= 3.832,50 mg
- Glimpirid (Sanofi 2013)  
 Dosierungsempfehlung pro Tag: 1 mg – 6 mg  
 Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 1 mg  $\times$  365 Behandlungstage = 365,00 mg  
 Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 6 mg  $\times$  365 Behandlungstage = 2.190,00 mg

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Empagliflozin</b>		
Boeinger Ingelheim (Jardiance® 10 mg Filmtabletten, PZN 10262043)	43,03 € (10 mg Filmtabletten, 30 Stück)	39,49 €
Boeinger Ingelheim (Jardiance® 10 mg Filmtabletten, PZN 10262072)	117,77 € (10 mg Filmtabletten, 100 Stück)	110,09 €
Boeinger Ingelheim (Jardiance® 25 mg Filmtabletten, PZN 10262095)	43,03 € (10 mg Filmtabletten, 30 Stück)	39,49 €
Boeinger Ingelheim (Jardiance® 25 mg Filmtabletten, PZN 10262132)	117,77 € (10 mg Filmtabletten, 100 Stück)	110,09 €
<b>Glibenclamid</b>		
AbZ Pharma (Gliben-CT 1,75 mg Tabletten, PZN 4754003)	11,82 € (1,75 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,88 €	10,05 €
AbZ Pharma (Glibenclamid 1,75 mg Tabletten, PZN 1015995)	13,15 € (1,75 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 13,55 €	11,38 €
AbZ Pharma (Gliben-CT AbZ 1,75 mg Tabletten, PZN 1117833) (Glibenclamid 1,75 mg Tabletten, PZN 1725047)	14,48 € (1,75 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 14,49 €	12,71 €
ALIUD PHARMA (Glibenclamid AL 3,5 mg Tabletten, PZN 7493081)	11,73 € (3,5 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,98 €	9,96 €
Sanofi (Euglucon® N 3,5 mg Tabletten, PZN 2419482)	21,27 € (3,5 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 13,86 €	11,28 €
ALIUD PHARMA (Glibenclamid AL 3,5 mg Tabletten, PZN 5481406)	14,52 € (3,5 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 14,93 €	12,75 €
<b>Glimepirid</b>		
1A Pharma (Glimepirid – 1A Pharma® 1 mg Tabletten, PZN 4537642) ALIUD PHARMA (Glimepirid	11,22 € (1 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,65 €	9,45 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
AL 1 mg Tabletten, PZN 69150)		
Hexal (Glimepirid HEXAL® 1 mg Tabletten, PZN 2512342)	14,22 € (1 mg Tabletten, 112 Stück) FB: 14,22 €	12,45 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 1 mg Tabletten, PZN 5534930)	13,10 € (1 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 14,51 €	11,33 €
Heumann (Glimepirid Heumann 1 mg Tabletten, PZN 1696943)	16,28 € (1 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 16,87 €	14,51 €
Heunet Pharma (Glimepirid Heumann 2 mg Tabletten, PZN 5886563)	12,21 € (2 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 12,72 €	10,44 €
Hexal (Glimepirid HEXAL® 2 mg Tabletten, PZN 2512359)	19,98 € (2 mg Tabletten, 112 Stück) FB: 19,98 €	18,21 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 2 mg Tabletten, PZN 5534953)	16,93 € (2 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 20,75 €	15,16 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 2 mg Tabletten, PZN 8929669)	24,13 € (2 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 27,18 €	22,36 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 3 mg Tabletten, PZN 5534976) Heunet Pharma (Glimepirid Heumann 3 mg Tabletten, PZN 5886617)	13,14 € (3 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 14,08 €	11,37 €
Hexal (Glimepirid HEXAL® 3 mg Tabletten, PZN 2512365)	27,14 € (3 mg Tabletten, 112 Stück ) FB: 27,14 €	25,37 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 3 mg Tabletten, PZN 5534982)	21,86 € (3 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 28,54 €	20,09 €
STADAPharm (Glimepirid STADA® 3 mg Tabletten, PZN 8884323)	30,98 € (3 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 39,53 €	29,21 €
Heunet Pharma (Glimepirid Heumann 4 mg Tabletten, PZN 5886646)	13,93 € (4 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 15,28 €	12,16 €
Heunet Pharma (Glimepirid	18,03 €	16,26 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Heumann 4 mg Tabletten, PZN 5886675)	(4 mg Tabletten, 60 Stück) FB:21,21 €	
Hexal (Glimepirid HEXAL® 4 mg Tabletten, PZN 2512313)	33,05 € (4 mg Tabletten, 112 Stück) FB:33,05 €	31,28 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 4 mg Tabletten, PZN 5535013)	26,00€ (4 mg Tabletten, 120 Stück) FB:34,95 €	24,23 €
STADAPharm (Glimepirid STADA® 4 mg Tabletten, PZN 8999150)	38,56 € (4 mg Tabletten, 180 Stück) FB:50,35 €	36,79 €
Heunet Pharma (Glimepirid Heumann 6 mg Tabletten, PZN 5886735)	16,51 € (6 mg Tabletten, 30 Stück) FB:19,04 €	14,74 €
Heunet Pharma (Glimepirid Heumann 6 mg Tabletten, PZN 5886758)	24,15 € (6 mg Tabletten, 60 Stück) FB:29,92 €	22,38 €
Hexal (Glimepirid HEXAL® 6 mg Tabletten, PZN 2512336)	49,92 € (6 mg Tabletten, 112 Stück) FB: 51,44€	48,15 €
Norispharm (Glimepirid Heumann 6 mg Tabletten, PZN 5535042)	38,41 € (6 mg Tabletten, 120 Stück) FB:54,93 €	36,64 €
Heumann (Glimepirid Heumann 6 mg Tabletten, PZN 1693761)	66,13 € (6 mg Tabletten, 180 Stück) FB:82,53 €	64,36 €
Quelle: Preis und Produktstand Empagliflozin: 15.01.2016 (Lauer-Fischer 2016); Preis und Produktstand der sonstigen genannten Artikel: 01.12.2015 (Lauer-Fischer 2015)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Darstellung der Kosten von Empagliflozin und seiner möglichen Kombinationspartner wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Zur Darstellung der Kosten von Glibenclamid und Glimepirid wurde ausgehend von den Festbeträgen bzw. den in der Lauertaxe angegebenen Preisen der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Sämtliche der in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Festbeträge wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.12.2015 bzw. für Empagliflozin: 15.01.2016 ) (Lauer-Fischer 2015, 2016) und mit den aktuellen Festbeträgen abgeglichen (GKV-Spitzenverband 2015).

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V wie folgt berechnet:

$$\text{GKV-relevanter Arzneimittelpreis} = \text{AAP} - (\text{Apotheken-Abschlag} + \text{Herstellerrabatt})$$

Vom AAP wurde gemäß § 130 Abs. 1 SGB V ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung abgezogen.

Der von den Herstellern zu gewährende Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1, Satz 1 SGB V, § 130a Abs. 1a, Satz 1 SGB V und § 130a Abs. 3b, Satz 1 SGB V wurde ebenfalls abgezogen.

Für Jardiance® fallen nach § 130a SGB V gesetzliche Herstellerabschläge in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ohne Mehrwertsteuer) an. Für die weiteren festbetragsgeregelten Arzneimittel wurde der jeweilige Herstellerrabatt der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2015).

Zusätzlich wurden, wie in Tabelle 3- J dargestellt, auf Grundlage der für die dargestellten Wirkstoffe gültigen Festbeträge die GKV-Kosten der ZVT auf Festbetragsniveau wie folgt berechnet:

- Berechnung der Kosten der ZVT auf Festbetragsniveau: Festbetrag auf Apothekenverkaufspreisebene abzüglich Herstellerrabatt (auf zugehörigen ApU) und 1,77 € Apothekenabschlag

Tabelle 3- J: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten
Empagliflozin	10 mg	100 Stück	-	110,09 €
	25 mg	100 Stück	-	110,09 €
Glibenclamid	1,75 mg	180 Stück	14,49 €	12,44 €
	3,5 mg	180 Stück	14,93 €	12,85 €
Glimepirid	1 mg	180 Stück	16,87 €	14,64 €
	2 mg	180 Stück	27,18 €	24,13 €
	3 mg	180 Stück	39,53 €	35,50 €
	4 mg	180 Stück	50,35 €	45,47 €
	6 mg	180 Stück	82,53 €	75,10 €

Quelle: Festbetragspreise (GKV-Spitzenverband 2015); Preis und Produktstand Empagliflozin: 15.01.2016 (Lauer-Fischer 2016); Preis und Produktstand der sonstigen genannten Artikel: 01.12.2015 (Lauer-Fischer 2015)



<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) <sup>1</sup>	„Nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.“	Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyceride)	Einmal pro Quartal	4
		Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	Einmal pro Quartal	4
Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013) <sup>1</sup>	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thromboplastinzeit (Plasma), Albumin)	Einmal pro Quartal	4
		Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	Einmal pro Quartal	4
		Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	Einmal pro Quartal	4
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
<sup>1</sup> Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-I vollständig dargestellt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-7 zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (EMA 2015; Sanofi 2013, 2015).

### **Empagliflozin**

Aufgrund des Wirkmechanismus von Empagliflozin hängt die Wirksamkeit von der Nierenfunktion ab. Deshalb wird bei der Anwendung von Empagliflozin gemäß der Fach- und

Gebrauchsinformation eine Kontrolle der Nierenfunktion nach folgendem Schema empfohlen (EMA 2015):

- vor Einleitung einer Therapie mit Empagliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich,
- vor Einleitung einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Therapie mit Empagliflozin wurde die Kontrolle der Nierenfunktion vor Einleitung einer Therapie und anschließend eine einmal jährliche Kontrolle der Nierenfunktion angenommen. Somit ergibt sich bei einer Therapie mit Empagliflozin für das erste Jahr eine zweimalige Kontrolle der Nierenfunktion, danach eine Kontrolle pro Jahr (EMA 2015).

### **Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimpirid)**

Bei einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff fallen laut Fachinformation mehrere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (Sanofi 2013, 2015).

Für beide Sulfonylharnstoffe sind laut den Fachinformationen Plasmaglukosemessungen erforderlich (Sanofi 2013, 2015).

Bei einer Therapie mit Glibenclamid sind hierzu laut Fachinformation zusätzlich Blutfett-Bestimmungen erforderlich (Sanofi 2015).

Für Glimpirid sind, zusätzlich zu den Plasmaglukosemessungen, Kontrollen der Leberfunktion und des Blutbildes (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) erforderlich (Sanofi 2013).

Als regelmäßiger Abstand wurde eine Untersuchung einmal pro Quartal angenommen, da dies in den Therapieleitlinien der DDG als Frequenz für die Therapieüberwachung von Patienten mit T2DM, insbesondere für HbA1c, empfohlen wird (Matthaei et al. 2009). Diese Frequenz wurde auch als Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselfparameter angenommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung*	Kosten pro Leistung in Euro
Nierenfunktionstest: Kreatinin-Messung (EBM-Ziffer 32066)	0,25 €
<b>Leberfunktionstests</b>	<b>5,25 €</b>

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung*</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	0,25 €
Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer 32058)	0,25 €
Gamma-GT (EBM-Ziffer 32071)	0,25 €
GOT (EBM-Ziffer 32069)	0,25 €
GPT (EBM-Ziffer 32070)	0,25 €
Thromboplastinzeit (Plasma) (EBM-Ziffer 32113)	0,60 €
Albumin (EBM-Ziffer 32435)	3,40 €
<b>Blutzuckermessung</b>	<b>4,25 €</b>
Glukose (EBM-Ziffer 32057)	0,25 €
HbA1c (EBM-Ziffer 32094)	4,00 €
<b>Kontrolle von Blutfettwerten</b>	<b>0,50 €</b>
Cholesterin (EBM-Ziffer 32060)	0,25 €
Triglyzeride (EBM-Ziffer 32063)	0,25 €
<b>Kontrolle des Blutbildes</b>	<b>0,50 €</b>
Leukozyten (EBM-Ziffer 32036)	0,25 €
Thrombozyten (EBM-Ziffer 32037)	0,25 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST = Aspartat-Aminotransferase), GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT = Alanin-Aminotransferase), HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins	
*Kosten pro Leistung laut EBM-Katalog (KBV 2015)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-8 sind die Kosten pro Einheit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter ergeben. Die einzelnen GKV-Leistungen setzen sich aus den EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffern und den dazugehörigen Kosten aus dem EBM-Katalog zusammen (KBV 2015).

Für eine Kontrolle des Harnzuckers sind keine zusätzlichen GKV-Kosten einberechnet worden. Urin- und Blutzuckerselbstmessungen wurden im Rahmen einer Nutzenbewertung der Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei nicht Insulin pflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (IQWiG 2009) vom G-BA von Verordnungen zu Lasten der GKV ausgeschlossen (G-BA 2011). Dies wurde auch in einer Stellungnahme des G-BA vom 12.01.2015 bestätigt (G-BA 2015).

Für eine Therapie mit Empagliflozin ist mittels Kreatininmessung die Kontrolle der Nierenfunktion im ersten Behandlungsjahr zweimal und ab dem zweiten Behandlungsjahr nur noch einmal jährlich vorgesehen (EBM Ziffer 32066). So kommt es bei einer Empagliflozin Therapie zu Kosten von 0,50 € im ersten Jahr und 0,25 € in den Folgejahren.

Für die Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Leberfunktionstests bei einer Therapie mit Glimepirid wurden die in der Literatur gängigen Laborwerte (Harris 2005) herangezogen.

Für Glibenclamid ergeben sich basierend auf den in Tabelle 3-8 angeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die einmalig pro Quartal in Anspruch genommen werden, zusätzliche Kosten in Höhe von 19,00 € pro Patient pro Jahr (pro Jahr 4x Blutzuckermessung à 4,25 €+ pro Jahr 4x Kontrolle der Blutfettwerte à 0,50 €).

Für Glimepirid ergeben sich in der Summe – zusätzlich zu den Kosten für die Blutzuckermessungen von 17,00 € – Kosten für Leberfunktionstests von 5,25 € pro Quartal und Kosten für die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes (0,50 € pro Quartal), d.h. insgesamt 40,00 € pro Patient pro Jahr.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin</b>				
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	„Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2- Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.“	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	Im ersten Jahr: 0,50 €  Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €	Im ersten Jahr: 149.865,00 €  Ab dem zweiten Jahr: 74.932,50 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) <sup>1</sup>	„Nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosepiegels geführt haben.“	Glibenclamid: Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyceride), Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	19,00 €	743.755,00 €
Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten (Sanofi 2013) <sup>1</sup>	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	Glimepirid: Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thromboplastinzeit (Plasma), Albumin), Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten und Thrombozytenzählung), Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	40,00 €	10.423.400,00 €
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
<sup>1</sup> Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-I vollständig dargestellt.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin</b>			
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	„Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2- Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.“	Im ersten Jahr: 402,33 € Ab dem zweiten Jahr: 402,08 €	Im ersten Jahr: 120.590.370,90 € Ab dem zweiten Jahr: 120.515.438,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) <sup>1</sup>	„Nicht-insulin-abhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.“	31,98 €- 97,13 €	1.251.798,38 €- 3.802.075,56 €
Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013) <sup>1</sup>	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	69,70 €- 192,45 €	18.162.487,86 – 50.150.365,01 €

<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	
Empagliflozin Jardiance® 10 mg / 25 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<sup>1</sup> Stellvertretend für weitere (generische) Präparate des Wirkstoffes wird nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-I vollständig dargestellt.	
<i>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</i>	

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Empagliflozin für die GKV wurden die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen verwendet.

- Bei Empagliflozin wurde mit einer Tagesdosis von 10 mg und 25 mg gerechnet (EMA 2015). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die GKV wurden auf Grundlage der geltenden Festbeträge sowie der Herstellerrabatte und dem Apotheken-Abschlag die GKV relevanten Kosten berechnet..

Die Preisspannen bei einer Monotherapie von Glibenclamid und Glimperid ergeben sich durch die laut Fachinformation variierenden Tagesdosen:

- Bei Glibenclamid wurde von einer Einmalgabe einer halben Tablette mit einer Wirkstärke von 3,5 mg und bis zu einer dreimaligen Gabe einer 3,5 mg Tablette ausgegangen.
- Bei Glimperid wurde von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke zwischen 1 mg und 6 mg ausgegangen.

Der minimale Preis setzt sich aus der laut Fachinformation jeweils niedrigsten Dosierung der beteiligten Wirkstoffe zusammen, während der maximale Preis entsprechend auf der jeweils höchsten Dosierung der Wirkstoffe basiert.

Für Empagliflozin wurde die 100-Stück-Packung herangezogen (GKV-relevanter Preis pro Packung von jeweils 100,09 € für die 10 mg und 25 mg Dosierung). Von diesen Handelsformen werden bei einer einmal täglichen Einnahme einer Tablette der Wirkstärke 10 mg oder 25 mg pro Patient pro Jahr 3,65 Packungen benötigt (401,83 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr).

Für Glibenclamid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 3,5 mg auf Basis des gültigen Festbetrags herangezogen (12,85 € für 180 Tabletten à 3,5 mg). Bei einem täglichen Verbrauch von 1,75 mg bis 10,5 mg gemäß der Fachinformation werden von dieser Packungsgröße pro Patient und Jahr 1,01 bis 6,08 Packungen benötigt (lt. Fachinformation

sind die Tabletten brechbar und können auch in 0,5 Einheiten der Tabletten eingenommen werden) (12,98 € bis 78,13 €).

Für Glimperid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärken 1 mg und 6 mg auf Basis der gültigen Festbeträge herangezogen (14,64 € für 180 Tabletten à 1 mg und 75,10 € für 180 Tabletten à 6 mg). Bei einem täglichen Verbrauch von 1 mg bis 6 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 2,03 Packungen pro Patient benötigt (29,72 € bis 152,45 €).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Derzeitig gegebene Versorgungssituation

Im Folgenden wird, basierend auf der Darstellung der Veränderung der Versorgungsanteile der Antidiabetika-Klassen Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulinpräparate und Inkretinmimetika, anhand von Verordnungsdaten im Zeitraum 2008 bis 2014 aus dem Arzneiverordnungs-Report (AVR) auf die derzeit gegebene Versorgungssituation eingegangen (Tabelle 3-K) (Freichel und Mengel 2012, 2013, 2014, 2015; Mengel 2008, 2009, 2010, 2011).

Insgesamt sind die Verordnungen (gemessen an Mio. DDD) von Antidiabetika in Deutschland von 2008 bis 2014 kontinuierlich um durchschnittlich 1,93 % pro Jahr gestiegen. Hierunter stiegen die verordneten DDD bei Metformin um durchschnittlich 2,63 % pro Jahr und bei den Insulinpräparaten um 1,31 % pro Jahr. Verordnungen von Inkretinmimetika (DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten) sind mit 57,15 % pro Jahr am stärksten gestiegen.

Der Versorgungsanteil von Metformin ist von 27,58 % im Jahr 2008 auf 28,67 % im Jahr 2014 angestiegen. Hierbei ist das jährliche Wachstum (Verordnungen im Vergleich zum Vorjahr) kontinuierlich zurückgegangen (Anstieg von 7,03 % von 2008 auf 2009; Rückgang von -0,47 % von 2013 auf 2014).

Bei den Verordnungen der Sulfonylharnstoffe wurde mit einem Rückgang von 520,9 Mio. DDD im Jahr 2008 auf 287,4 Mio. DDD im Jahr 2014 ein deutlicher Rückgang

der Verordnungen von durchschnittlich -9,36 % pro Jahr beobachtet. In 2014 betrug der Versorgungsanteil noch 13,84 %.

Bei den Insulinpräparaten wurde ein kontinuierlicher, leichter Anstieg der Verordnungen von durchschnittlich 1,31 % pro Jahr festgestellt. Da der Gesamtmarkt der Antidiabetika stärker gewachsen ist (1,93 %), ist der Versorgungsanteil der Insulinpräparate von 42,79 % in 2008 auf 41,28 % in 2014 zurückgegangen.

Die Versorgungsanteile und absoluten Verordnungen der Substanzklasse Inkretinmimetika sind von 1,51 % (27,9 Mio. DDD) auf 16,21 % (336,4 Mio. DDD) im Zeitraum 2008 bis 2014 stark angestiegen. Die Steigerung gegenüber dem Vorjahr hat sich zuletzt jedoch abgeschwächt: Von 2008 bis 2009 haben sich die Verordnungen mehr als verdoppelt (+115,91 %), während die Veränderung zum Vorjahr von 2013 auf 2014 noch 12,85 % betrug, was vor allem an der in den vergangenen Jahren erfolgten Umstellung von Patienten von einer Glitazon- auf eine DPP-4-Inhibitor-Therapie lag, die mittlerweile aber weitestgehend abgeschlossen ist.

Tabelle 3-K: Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2014

Verordnungen Anti-diabetika (Mio. DDD)	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Durchschnittliche Veränderung pro Jahr 2008 bis 2014 (%)
Antidiabetika gesamt	1.851,90	1.925,00	1.951,20	2.033,00	2.056,40	2.057,90	2.075,90	1,93%
Metformin	510,7	546,6	578,3	601	605,4	598	595,2	2,63%
Veränderung zum Vorjahr (%)	-	7,03%	5,80%	3,93%	0,73%	-1,22%	-0,47%	
Versorgungsanteil	27,58%	28,39%	29,64%	29,56%	29,44%	29,06%	28,67%	
Sulfonylharnstoffe	520,9	505,9	436,3	411,7	362,2	321	287,4	-9,36%
Veränderung zum Vorjahr (%)	-	-2,88%	-13,76%	-5,64%	-12,02%	-11,37%	-10,47%	
Versorgungsanteil	28,13%	26,28%	22,36%	20,25%	17,61%	15,60%	13,84%	
Insulinpräparate	792,4	807,3	810,3	821,4	832	840,8	856,9	1,31%
Veränderung zum Vorjahr (%)	-	1,88%	0,37%	1,37%	1,29%	1,06%	1,91%	
Versorgungsanteil	42,79%	41,94%	41,53%	40,40%	40,46%	40,86%	41,28%	
Inkretinmimetika	27,9	65,2	126,3	198,9	256,8	298,1	336,4	57,15%
DPP-4-Inhibitoren	22,1	55,7	110,2	179,4	230,8	269,4	306,9	
GLP-1-Rezeptoragonisten	5,8	9,5	16,1	19,5	26	28,7	29,5	
Veränderung zum Vorjahr (% , gesamt)	-	133,69%	93,71%	57,48%	29,11%	16,08%	12,85%	
Versorgungsanteil	1,51%	3,39%	6,47%	9,78%	12,49%	14,49%	16,21%	
Quelle: (Freichel und Mengel 2012, 2013, 2014, 2015; Mengel 2008, 2009, 2010, 2011)								
DDD: Defined daily Dose; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptid 1								

### Kontraindikationen

Empagliflozin ist bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (EMA 2015).

### Therapieabbrüche

Die Rate der Therapieabbrüche wurde den im Modul 4 eingeschlossenen Empagliflozin-Studien entnommen. Hierbei wurde die Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, ins Verhältnis zur Anzahl der randomisierten Patienten gesetzt (Tabelle 3-L).

Tabelle 3-L: Therapieabbruchraten in Empagliflozin-Studien

Studie	Studiendesign	Zeitraum	Komparator	10 mg Empagliflozin	25 mg Empagliflozin
1245.20	Empagliflozin vs. Placebo	24 Wochen	18,0 %	8,0 %	8,9 %
	Empagliflozin vs. Sitagliptin	24 Wochen	7,6 %	8,0 %	8,9 %
1245.23	Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin	24 Wochen	10,1 %	3,7 %	8,0 %
1245.23	Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo	24 Wochen	10,7 %	7,6 %	7,9 %
<b>Spannweite der Therapieabbruchhäufigkeit in den 24 Wochen Studien</b>			<b>7,6 % - 18,0 %</b>	<b>3,7 % - 8,0 %</b>	<b>7,9% - 8,9 %</b>
1275.1	Empagliflozin+Metformin vs. Linagliptin+Metformin	52 Wochen	14,4 %	15,7 %	11,3 %
1245.28	Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin	104 Wochen	16,9 %	-	15,3 %
Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013, 2014)					

Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, wirkt Empagliflozin unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung (Hardman et al. 2010) und bietet Typ-2-Diabetikern Vorteile, die mit konventionellen Antidiabetika in der Summe nicht erreicht werden können. Durch die isolierte Beeinflussung des einen Faktors Glukose wird dessen schädigende Wirkung auf das komplexe System aus Gewebshormonen, Entzündungsmediatoren, Insulinresistenz und Beta-Zell-Funktion deutlich gemindert, während das körpereigene, insulinabhängige System entlastet wird. Aufgrund dieser Eigenschaften sind mit Empagliflozin keine höheren Therapieabbruchraten zu erwarten als mit herkömmlichen OAD. Wie sich in den Studien

zeigte, ist überdies eine niedrigere Therapieabbruchrate, aufgrund des sehr günstigen Nebenwirkungsprofils (Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, geringes Risiko für Hypoglykämien), zu erwarten.

### **Versorgungskontext (ambulant und stationärer Versorgungsbereich)**

Der Umsatzanteil wird fast ausschließlich im ambulanten Bereich erwartet. Da für SGLT-2-Inhibitoren kein Zusatzentgelt von den Krankenhäusern gezahlt wird, entstehen der GKV für den stationären Bereich keine Kosten für Empagliflozin (InEK 2015).

### **Effekte durch Steuerungsinstrumente**

Therapiehinweise und Leitlinien können Versorgungsanteile beeinflussen, wobei diese schwer zu quantifizieren sind (IQWiG 2012).

Bei der Therapie von T2DM sind DMPs und Leitsubstanzquoten für die Veränderung von Versorgungsanteilen bedeutsam. DMPs regeln, welche Antidiabetika-Klassen vorrangig eingesetzt werden sollen. In der Monotherapie soll bei nicht-übergewichtigen Patienten Glibenclamid eingesetzt werden. Bei übergewichtigen Patienten soll Metformin und Human-Insulin eingesetzt werden (G-BA 2009). So werden in der Regel Anteile von Antidiabetika-Klassen als Qualitätsziel eingesetzt, an welche auch die Vergütung von Ärzten gebunden ist. Dies hat zur Folge, dass der erwartete Versorgungsanteil von Wirkstoffen, die nicht im DMP enthalten sind, eingeschränkt ist. Aufgrund der angeführten Komplexität ist eine aussagekräftige Quantifizierung für die Indikationen A-C von Empagliflozin nicht möglich. Jedoch scheinen die Versorgungsanteile für OAD durch Leitsubstanzquoten (Instrument zur Regulierung von Verordnungen von u.a. Antidiabetika), außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe maximal ein Anteil von ca. 13 % ausmachen zu können (KBV 2012). Somit schränkt bereits die Leitsubstanzquote die erwarteten Versorgungsanteile von Empagliflozin erheblich ein.

### **Patientenpräferenzen bezüglich Therapieeffekten**

Bei der Wahl eines Medikaments haben Patientenpräferenzen in der gesundheitspolitischen/-wissenschaftlichen Diskussion in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Es stellt sich die Frage, ob und wie Patientenpräferenzen in die Nutzen- und die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden sollen. Das IQWiG hat hierzu in Pilotprojekten zwei Verfahren getestet: Zum einen den Analytic Hierarchy Process, zum anderen die Conjoint Analysis (IQWiG 2013b). Beide Methoden werden im aktuellen Methodenpapier des IQWiG angeführt (IQWiG 2013a).

Basierend auf einem Discrete Choice Experiment von Gelhorn et al. (2013) wurden von April 2012 bis Mai 2012 Patientenpräferenzen von 100 Patienten mit frühem und fortgeschrittenem T2DM aus dem United Kingdom zu Attributen von OAD untersucht (Gelhorn et al. 2013). In der Studie wurden sieben Faktoren hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Patienten untersucht:

- Wirksamkeit
- hypoglykämische Ereignisse
- Gewichtsveränderung
- gastrointestinale Nebenwirkungen/Übelkeit
- Harnwegsinfektionen/Genitalinfektionen
- Blutdruck
- kardiovaskuläres Risiko.

Die Patienten in der Studie waren über 18 Jahre und wurden nach einer T2DM-Diagnose für mindestens sechs Monate mit einem OAD therapiert.

Das totale preference weight und der korrespondierende relative Wichtungsfaktor waren für die folgenden vier Faktoren am größten:

- Wirksamkeit
- hypoglykämische Ereignisse
- Gewichtsveränderung
- gastrointestinale Nebenwirkungen/Übelkeit.

Diese vier Faktoren machten über 80% des relativen Wichtungsfaktors aus. Wird bei der Gewichtung der Faktoren die Anzahl eingenommener Medikamente berücksichtigt, ergibt sich das in Tabelle 3-M dargestellte Ranking (Gelhorn et al. 2013).

Tabelle 3-M: Relativer Wichtungsfaktor der abgefragten Faktoren unter Berücksichtigung der Anzahl eingenommener Medikamente

<b>Ranking</b>	<b>Monotherapie (1 OAD)</b>	<b>Kombinationstherapie (≥2 OAD)</b>
1.	Hypoglykämische Ereignisse	Gewichtsveränderung
2.	Wirksamkeit	Hypoglykämische Ereignisse
3.	Gastrointestinale Nebenwirkungen/Übelkeit	Gastrointestinale Nebenwirkungen/Übelkeit
4.	Gewichtsveränderung	Wirksamkeit
5.	Harnwegsinfektionen/Genitalinfektionen	Harnwegsinfektionen/Genitalinfektionen
6.	Kardiovaskuläres Risiko*	Blutdruck
7.	Blutdruck	Kardiovaskuläres Risiko*
Quelle: (Gelhorn et al. 2013)		
OAD: Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika		
*definiert als Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt		

Die Ergebnisse zeigen, dass hypoglykämische Ereignisse eine über die Therapieart hinweg sehr große Bedeutung für den Patienten besitzen. Hinsichtlich der Wirksamkeit und der Gewichtsveränderung kommt es von der Mono- zur Kombinationstherapie zu einer annähernd vertauschten Bedeutung: Während die Gewichtsveränderung bei der Monotherapie eine untergeordnete Rolle spielt, übertrifft sie bei der Kombinationstherapie sogar die der hypoglykämischen Ereignisse und gewinnt den größten Stellenwert, wobei die Wirksamkeit an Bedeutung verliert (Gelhorn et al. 2013).

In Deutschland wurde analog zu Gelhorn et al. 2013 (UK) ein Discrete Choice Experiment zur Bestimmung der Patientenpräferenz für bestimmte Faktoren bei der medikamentösen Behandlung des T2DM durchgeführt (Gelhorn et al. 2014). In die Studie wurden 600 Patienten über 18 Jahre mit T2DM eingeschlossen, die mindestens 6 Monate lang medikamentös behandelt wurden. Das Durchschnittsalter betrug 58,2 Jahre, die Population war je zu gleichen Anteilen männlich und weiblich. Die eingeschlossenen Patienten wurden mittels eines web-basierten Fragebogens zu sieben Faktoren, die zuvor über eine Pilotstudie validiert wurden, hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Patienten bei einer medikamentösen T2DM-Behandlung befragt: Wirksamkeit, Harnwegsinfektionen/Genitalinfektionen, gastrointestinale Nebenwirkungen/Übelkeit, Gewichtsveränderung, symptomatische Hypoglykämien, Blutdruck, unkontrollierter Blutzucker. Für jede hypothetische Medikation wurde ein bestimmter Level für jeden Faktor zur Auswahl gegeben (jeder Faktor hat verschiedene Levels, z. B. hat der Faktor Blutdruck die Levels „keine Veränderung des Blutdrucks“ und „Verbesserung des Blutdrucks (Abnahme von systolisch/diastolisch 4/2 mmHg)“. Der Patient gab seine jeweilige Präferenz bezüglich der einzelnen Faktoren an. Die Ergebnisse aus dem Discrete Choice Experiment zeigen, dass es für Patienten verschiedene relevante Faktoren in der Entscheidung für oder gegen bestimmte Medikamente gab.

Dabei konnten die Faktoren wie folgt ihrer Relevanz (RI=relative importance) nach geordnet werden:

- (1) Eskalation der Therapie im Falle von persistent unkontrolliertem Blutzucker (RI=22,54%)
- (2) Ereignisse, die aufgrund von zu niedrigem Blutzucker auftreten (Hypoglykämie) (RI=18,11%)
- (3) Veränderung des Gewichts (RI=17,52%)
- (4) Wirksamkeit (RI=14,97%)
- (5) Gastrointestinale Nebenwirkungen (12,91%)
- (6) Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen (7,92%)
- (7) Veränderung des Blutdrucks (RI=6,03%)

Die Ergebnisse sind konsistent zu den Ergebnissen der in England und USA durchgeführten Discrete Choice Experiments und spiegeln die Patientenpräferenzen der deutschen Bevölkerung wider. Mit dem SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin steht somit ein Präparat zur Verfügung, das auf die Bedürfnisse der Patienten mit T2DM ausgerichtet ist.

### **Erwartete Versorgungsanteile**

Aufgrund der Vielzahl von alternativen Therapiemöglichkeiten für T2DM-Patienten und den o.g. Effekten von DMP und Leitsubstanzquoten ist nach der Markteinführung von Empagliflozin ein verzögerter Anstieg der Versorgungsanteile zu erwarten. Hinzu kommt, dass Empagliflozin nach Dapagliflozin und Canagliflozin der dritte SGLT-2-Inhibitor ist, der in den (OAD-) Diabetesmarkt eingeführt wurde. Bereits bei drei DPP-4-Inhibitoren konnten deutliche Unterschiede bei der Entwicklung der Versorgungsanteile nach der Markteinführung festgestellt werden.

In der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als add-on zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Gesamtsterblichkeit, des Risikos für kardiovaskulären Tod und des Risikos für Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz bewirkt. Aufgrund dessen wird für Empagliflozin mit einem steigenden Versorgungsanteil gerechnet.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.2.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenüber den in Tabelle 3-10 dargestellten Kosten für die gesamte Zielpopulation werden wesentlich niedrigere Gesamtkosten für Empagliflozin erwartet, da in Tabelle 3-10 per definitionem von einer 100%igen Umstellung ausgegangen wird.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die im Abschnitt 3.3 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig. Die Daten wurden direkt bei den entsprechenden Quellen recherchiert.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren auf den entsprechenden Fachinformationen (EMA 2015; Sanofi 2013, 2015). Aufgrund der Wirkstoffidentität zu Generika, entsprechen diese auch den in Tabelle 3-I dargestellten in Deutschland verfügbaren Präparaten der jeweiligen Wirkstoffe.

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe (Lauer-Fischer 2015). Für die Festbeträge wurden die Preise des GKV-Spitzenverbandes herangezogen (GKV-Spitzenverband 2015).

Die relevanten Paragraphen zur Höhe des Apotheken-Abschlags und des vom Hersteller zu gewährenden Herstellerrabattes wurden direkt beim Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz eingesehen (BMJV 1988).

Die Informationen zur Zielpopulation (Patienten pro Empagliflozin-Kombinationstherapie) wurden aus Modul 3, Abschnitt 3.2.4 entnommen.

Zur Darstellung der Versorgungssituation mit Antidiabetika in Abschnitt 3.2.6 wurde der Arzneiverordnungs-Report herangezogen (Freichel und Mengel 2012, 2013, 2014, 2015; Mengel 2008, 2009, 2010, 2011). Die Rate der Therapieabbrüche wurde den Studienberichten der in Modul 4 eingeschlossenen Studien entnommen (Boehringer Ingelheim 2012b, 2013, 2014). Die angeführten Studien zur Patientenpräferenz lagen Boehringer Ingelheim vor (Gelhorn et al. 2013; Gelhorn et al. 2014).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 1A PHARMA 2013. *Fachinformation Glimепirid 1A Pharma® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: November 2013*. Verfügbar unter: [http://www.1apharma.de/fachkreise/login\\_arzt/](http://www.1apharma.de/fachkreise/login_arzt/), abgerufen am: 23.11.2015.
2. AAA Pharma 2005. *Fachinformation Glimепirid AAA-Pharma® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4mg Tabletten: November 2005*. Verfügbar unter: [http://www.aaa-pharma.de/4\\_Arzt.html](http://www.aaa-pharma.de/4_Arzt.html), abgerufen am: 23.11.2015.
3. AbZ-Pharma 2013a. *Fachinformation Glimепirid® AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
4. AbZ-Pharma 2013b. *Fachinformation Glimепirid-CT® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
5. AbZ-Pharma 2014a. *Fachinformation Glibenclamid® AbZ 1,75 mg 3,5 mg Tabletten: November 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
6. AbZ-Pharma 2014b. *Fachinformation Gliben-CT® AbZ 1,75 mg 3,5 mg Tabletten: November 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
7. Accord Healthcare 2014a. *Fachinformation Glimепiride Accord 1 mg* Data on file.
8. Accord Healthcare 2014b. *Fachinformation Glimепiride Accord 2 mg* Data on file.
9. Accord Healthcare 2014c. *Fachinformation Glimепiride Accord 3 mg* Data on file.
10. Accord Healthcare 2014d. *Fachinformation Glimепiride Accord 4 mg* Data on file.
11. Actavis 2013. *Fachinformation GLIMEPIRID-ISIS® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Tabletten: September 2013*. Verfügbar unter: <http://de.aurobindo.com/de/wp-content/uploads/2014/08/GlimепiridIsis1234mgTAB0913.pdf>, abgerufen am: 23.11.2015.
12. ALIUD PHARMA 2013. *Fachinformation Glimепirid AL 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: Oktober 2013*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
13. ALIUD PHARMA 2014. *Fachinformation Glibenclamid® AL 3,5 mg Tabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.

14. Aristo Pharma 2014. *Fachinformation Glimepirid Aristo® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Juni 2014*. Verfügbar unter: <http://www.aristo-pharma.de/de/content/produkte>, abgerufen am: 23.11.2015.
15. Biomo Pharma 2010a. *Fachinformation Glimepirid-biomo® 4 mg Tabletten: April 2010*. Verfügbar unter: <http://biomopharma.de/index.php/fach-und-gebrauchsinformationen>, abgerufen am: 23.11.2015.
16. Biomo Pharma 2010b. *Fachinformation Glimepirid-biomo® 6 mg Tabletten: April 2010*. Verfügbar unter: <http://biomopharma.de/index.php/fach-und-gebrauchsinformationen>, abgerufen am: 23.11.2015.
17. Biomo Pharma 2012a. *Fachinformation Glimepirid-biomo® 2 mg Tabletten: November 2012*. Verfügbar unter: <http://biomopharma.de/index.php/fach-und-gebrauchsinformationen>, abgerufen am: 23.11.2015.
18. Biomo Pharma 2012b. *Fachinformation Glimepirid-biomo® 3 mg Tabletten: November 2012*. Verfügbar unter: <http://biomopharma.de/index.php/fach-und-gebrauchsinformationen>, abgerufen am: 23.11.2015.
19. BMJV 1988. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer*. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb\\_5/\\_\\_\\_130a.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/___130a.html), abgerufen am: 17.06.2015.
20. Boehringer Ingelheim 2012a. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.
21. Boehringer Ingelheim 2012b. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.
22. Boehringer Ingelheim 2013. *Studienbericht Studie 1275.1* Document number: U13-2755-01. *Data on file*.
23. Boehringer Ingelheim 2014. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file*.
24. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Dezember 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf), abgerufen am: 15.12.2015.
25. Freichel M. und Mengel K. 2012. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 351–378.
26. Freichel M. und Mengel K. 2013. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–368.
27. Freichel M. und Mengel K. 2014. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Springer, Berlin Heidelberg, S. 393–418.
28. Freichel M. und Mengel K. 2015. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 399–424.
29. G-BA 2009. *Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV): Artikel 1 Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung*. Verfügbar unter: <http://www.buzer.de/gesetz/8819/index.htm>, abgerufen am: 28.06.2014.
30. G-BA 2011. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar

- unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1662/2011-03-17\\_AM-RL3\\_Blutzuckerteststreifen\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1662/2011-03-17_AM-RL3_Blutzuckerteststreifen_ZD.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
31. G-BA 2015. *Verordnungseinschränkung bei Harn- und Blutzuckerteststreifen*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung/teststreifen/>, abgerufen am: 29.10.2015.
  32. Gelhorn H. L., Stringer S., Brooks A. et al. 2013. *Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (9), S. 802–809.
  33. Gelhorn H. L., Stringer S. und Reinders S. 2014. *Evaluation of Patient Preferences for Type 2 Diabetes Mellitus Treatments among German Patients: A Discrete Choice Analysis* Project Number: A-13839. *Data on file*.
  34. GKV-Spitzenverband 2015. *Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen: Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V: Stand 01.10.2015*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbetrage\\_1/festbetrage\\_weitere\\_uebersichten\\_/Linien\\_20151001\\_sort\\_FB-Gruppe.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbetrage_1/festbetrage_weitere_uebersichten_/Linien_20151001_sort_FB-Gruppe.pdf), abgerufen am: 07.12.2015.
  35. Hardman T. C., Rutherford P., Dubrey S. W. und Wierzbicki A. S. 2010. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: from Apple Tree to 'Sweet Pee'*. *Current Pharmaceutical Design* 16 (34), S. 3830–3838.
  36. Harris E. 2005. *Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes*. *Clinical Diabetes* 3 (23), S. 115–119.
  37. Heumann 2010. *Fachinformation Glibenclamid® 3,5 mg Heumann Tabletten: Juli 2010*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002476>, abgerufen am: 23.11.2015.
  38. Heumann, norispharm und Heunet Pharma 2013. *Fachinformation Glimepirid® Heumann 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: Juni 2013*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
  39. Hexal 2012. *Fachinformation GlibenHEXAL® 3,5 mg Tabletten: März 2012*. Verfügbar unter: <http://www.hexal.de/praeparate/arzneimittel.php?schnellinfos=true>, abgerufen am: 23.11.2015.
  40. Hexal 2013. *Fachinformation Glimepirid HEXAL® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: November 2013*. Verfügbar unter: <http://www.hexal.de/fachkreise/>, abgerufen am: 23.11.2015.
  41. InEK 2015. *Fallpauschalen-Katalog: G-DRG-Version 2015*. Verfügbar unter: [http://www.g-drg.de/cms/content/download/5415/41977/version/3/file/Fallpauschalenkatalog\\_2015\\_140923.pdf?pk\\_campaign=Sys15&pk\\_kwd=FPKPdf](http://www.g-drg.de/cms/content/download/5415/41977/version/3/file/Fallpauschalenkatalog_2015_140923.pdf?pk_campaign=Sys15&pk_kwd=FPKPdf), abgerufen am: 17.06.2015.
  42. IQWiG 2009. *Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht Auftrag A05-08 Version 1.0 Stand: 14.10.2009*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A05-08\\_Abschlussbericht\\_Zuckerselbstmessung\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.

43. IQWiG 2012. *A12-11 - Linagliptin - Kurzfassung Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A12-11\\_Linagliptin\\_Kurzfassung\\_Erneute%20Nutzenbewertung\\_%C3%82%C2%A735a\\_Absatz\\_5b\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Kurzfassung_Erneute%20Nutzenbewertung_%C3%82%C2%A735a_Absatz_5b_SGB_V.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
44. IQWiG 2013a. *Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
45. IQWiG 2013b. *Wie sich die Präferenzen von Patienten ermitteln lassen: IQWiG erprobt Analytic Hierarchy Process (AHP) / Methode ist geeignet und könnte Bestandteil von Kosten-Nutzen-Bewertungen werden*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/wie\\_sich\\_die\\_praeferenzen\\_von\\_patienten\\_ermitteln\\_lassen.3661.html](https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/wie_sich_die_praeferenzen_von_patienten_ermitteln_lassen.3661.html), abgerufen am: 05.06.2014.
46. KBV 2012. *Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2013*. Verfügbar unter: <http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/vertraege/rahmenvorgabenarzneimittel2013.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
47. KBV 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2015*. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2015.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2015.pdf), abgerufen am: 04.12.2015.
48. Lauer-Fischer 2015. *Modul 3A Mono Preis und Produktstand 01.12.2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 04.12.2015.
49. Lauer-Fischer 2016. *Empagliflozin Preis und Produktstand 15.01.2016*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 18.01.2016.
50. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. Diabetologie und Stoffwechsel 2009 (4), S. 32–64.
51. Mengel K. 2008. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 319–339.
52. Mengel K. 2009. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 321–342.
53. Mengel K. 2010. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–365.
54. Mengel K. 2011. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 351–375.
55. ratiopharm 2013. *Fachinformation Glimepirid-ratiopharm® 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
56. ratiopharm 2014. *Fachinformation Glib-ratiopharm® S 1,75 mg/ 3,5 mg Tabletten: November 2014*. Verfügbar unter: <http://www.ratiopharm.de/index.php?id=745>, abgerufen am: 23.11.2015.
57. Sanofi 2013. *Fachinformation Amaryl® 1 mg/ 2mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6mg Tabletten: Oktober 2013*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007730>, abgerufen am: 23.11.2015.
58. Sanofi 2015. *Fachinformation Euglucon® N 3,5 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 14.12.2015.

59. STADAPharm 2011. *Fachinformation Glimепirid STADA® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Tabletten: Juli 2011*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
60. STADAPharm 2014. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten: Oktober 2014*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
61. TEVA 2013. *Fachinformation Glimепirid-Teva® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg Tabletten: Dezember 2013*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
62. Winthrop Arzneimittel und Zentiva Pharma 2013. *Fachinformation Glimепirid Winthrop® 1 mg / 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: Oktober 2013*. Verfügbar unter: [https://www.zentiva.de/Login.htm?ID=65&login\\_action=login&RQS=SUQ9NDg=&MID=48](https://www.zentiva.de/Login.htm?ID=65&login_action=login&RQS=SUQ9NDg=&MID=48), abgerufen am: 23.11.2015.
63. Woerwag Pharma 2013. *Fachinformation Glimегamma® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: Mai 2013*. Verfügbar unter: <http://www.woerwagpharma.de/fachkreise.html>, abgerufen am: 23.11.2015.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der Fach- und Gebrauchsinformation von Empagliflozin (Jardiance®) werden keine spezifischen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels wie im Folgenden auszugsweise zitiert (EMA 2015).

#### Anwendungsgebiete

*Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:*

*Monotherapie*

*Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.*

#### Add-on-Kombinationstherapie

*In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (...).*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

#### **Dosierung**

##### ***Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie***

*Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Mono-therapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg (...).*

*Bei Anwendung von Empagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (...).*

#### **Besondere Patientengruppen**

##### ***Nierenfunktionsstörung***

*Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $\geq 60$  ml/min nicht erforderlich.*

*Bei Patienten mit einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $< 60$  ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden (...).*

*Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (...).*

##### ***Leberfunktionsstörung***

*Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-*

störung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...).

### **Ältere Patienten**

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (...). Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen (...).

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Die Tabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### **Allgemein**

Jardiance® sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden.

### **Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit einer  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder einer  $CrCl < 60 \text{ ml/min}$  sollte keine Therapie mit Jardiance begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren  $eGFR$  dauerhaft unter  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder deren  $CrCl$  dauerhaft unter  $60 \text{ ml/min}$  liegt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf  $10 \text{ mg}$  einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden  $eGFR$  unter  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder einer persistierenden  $CrCl$  unter  $45 \text{ ml/min}$  abgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit ESRD oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (...).

### **Überwachung der Nierenfunktion**

Aufgrund des Wirkmechanismus hängt die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion ab. Deshalb wird eine Kontrolle der Nierenfunktion wie folgt empfohlen:

- *Vor Beginn einer Therapie mit Empagliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich (...),*
- *Vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können.*

### **Leberschädigung**

*In klinischen Studien mit Empagliflozin wurden Fälle einer Leberschädigung beobachtet. Ein Kausalzusammenhang zwischen Empagliflozin und einer Leberschädigung ist nicht erwiesen.*

### **Ältere Patienten**

*Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen (...).*

*Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...).*

### **Risiko für einen Volumenmangel**

*Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.*

*Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Empagliflozin zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.*

### **Harnwegsinfektionen**

*Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war. Komplizierte Harnwegsinfektionen (z. B. Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.*

**Herzinsuffizienz**

*Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor.*

**Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen**

*Aufgrund des Wirkmechanismus von Jardiance fallen Urintests auf Glucose bei mit Jardiance behandelten Patienten positiv aus.*

**Lactose**

*Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.*

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen****Pharmakodynamische Wechselwirkungen****Diuretika**

*Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen (...).*

**Insulin und Insulin-Sekretagoga**

*Insulin und Insulin-Sekretagoga, wie z. B. Sulfonylharnstoffe, können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Empagliflozin muss daher unter Umständen die Dosierung des Insulins oder Insulin-Sekretagogums reduziert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (...).*

**Pharmakokinetische Wechselwirkungen****Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin**

*In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass die primäre Metabolisierung von Empagliflozin beim Menschen über eine Glucuronidierung durch die Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 und UGT2B7 erfolgt. Empagliflozin ist ein Substrat der Aufnahme-Transporter OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 beim Menschen, jedoch nicht von OAT1 und OCT2. Empagliflozin ist ein Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP).*

*Die gleichzeitige Anwendung von Empagliflozin mit Probenecid, einem Inhibitor von UGT-Enzymen und OAT3, führte zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Empagliflozin um 26% und zu einer Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 53%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.*

*Die Wirkung einer Induktion von UGT auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine Begleitmedikation mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen sollte vermieden werden, da das potenzielle Risiko einer verminderten Wirksamkeit besteht.*

*Eine Interaktionsstudie mit Gemfibrozil, einem in-vitro-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die  $C_{max}$  von Empagliflozin nach gleichzeitiger Verabreichung um 15% und die AUC um 59% erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.*

*Die Hemmung von OATP1B1/1B3-Transportern durch gleichzeitige Anwendung von Rifampicin führte zu einem Anstieg der  $C_{max}$  von Empagliflozin um 75% und zu einem Anstieg der AUC von Empagliflozin um 35%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.*

*Die Exposition gegenüber Empagliflozin war mit oder ohne eine gleichzeitige Anwendung von Verapamil, einem P-gp-Inhibitor, ähnlich; dies zeigt, dass die Hemmung von P-gp keinen klinisch relevanten Effekt auf Empagliflozin hat.*

*Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird.*

#### **Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel**

*Basierend auf in-vitro-Studien, bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 oder UGT2B7 werden durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450- und UGT-Isoenzyme bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen.*

*In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf In-vitro-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6% und zu einer Erhöhung der  $C_{max}$  um 14%. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.*

*Empagliflozin hemmt in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen in vitro keinen der Aufnahme-Transporter beim Menschen wie OAT3, OATP1B1 und OATP1B3. Daher werden Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten dieser Aufnahme-Transporter als unwahrscheinlich angesehen.*

*Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.*

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

*Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung (...). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Schwangerschaft vermieden werden.*

### ***Stillzeit***

*Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Jardiance soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.*

### ***Fertilität***

*Es wurden keine Studien mit Jardiance zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (...).*

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Jardiance hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Jardiance in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.*

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Jardiance ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (EMA 2015).

Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (EMA 2015).

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

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

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der vorliegende Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Empagliflozin (EMA 2014a).

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

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

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Tabelle 3-N sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-Risk-Management-Plans angeführt (EMA 2014a). Aus dem EPAR gehen keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hervor (EMA 2014a).

Tabelle 3-N: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Harnwegsinfektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).	keine
Genitalinfektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Hinweis in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).	keine
Volumenverlust	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	keine
Hypoglykämie (mit Insulin und/oder SU)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).	keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Blasen- und Nierentumore (Harnwege)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	keine
Leberschädigung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten  Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Off Label Verwendung (z. B. für Gewichtsabnahme bei nicht-T2DM-Patienten)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Knochenbrüche	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Pädiatrische Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung).	keine
Ältere Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).	keine
Schwangerschaft/ Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).	keine
Klinische Auswirkung der Dyslipidämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Langzeit Sicherheit (besonders kardiovaskulär)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Kombination mit GLP-1 Analoga	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit bzgl. Melanomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Quelle: (EMA 2014b, 2015, 2015)		

Tabelle 3-O: Zusätzliche Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung von Empagliflozin

Studie/Aktivität Titel, Studiennummer	Ziel	Sicherheitsanliegen	Status	Einreichungsdatum vom Interim- und Abschlussbericht
Kardiovaskuläre Endpunkt-Studie zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (1245.25)	Bewertung der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.	Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskulär), Dyslipidämie, Kombination mit GLP-1 Analoga, Tumore der Harnwege, Knochenbrüche, fehlende Informationen zu Melanom.	abgeschlossen	Ereignis gesteuert, finale Ergebnisse Studienbericht liegt vor
PASS (1245.96) Bewertung des Risikos für Nieren- und Leberschäden, Genital- und Harnwegsinfektionen	Bewertung des Risikos für Harnwegs- und Genitalinfektionen, akute Nieren- und Leberschäden, die zur Hospitalisierung führen im Vergleich zu anderen Diabetesbehandlungen	Harnwegs- und Genitalinfektionen, Nieren- und Leberschäden	geplant	Ist abhängig von Behandlungszahlen, der geschätzte Einreichungstermin wird im finalen Prüfplan festgelegt
PASS (1245.97) Bewertung des Risikos für maligne Tumore der Harnwege, zuvor Machbarkeitsbewertung	Bewertung des Risikos für Nieren- und Blasenkrebs bei mit Empagliflozin behandelten Patienten mit T2DM im Vergleich zu anderen Diabetesbehandlungen	Tumore der Harnwege	geplant	Wird im finalen Prüfplan festgelegt
Quelle: (EMA 2014a, 2014b, 2015)				

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Anforderungen, die von den zuvor genannten Anforderungen abweichen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben für Abschnitt 3.4.1 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Jardiance<sup>®</sup> entnommen. Für die Erstellung der Abschnitte 3.4.2 und 3.4.3 wurde der EPAR verwendet.

Des Weiteren wurde der Risk-Management-Plan der Zulassungsunterlagen als Informationsquelle für die Erstellung des Abschnitts 3.4.4 verwendet. Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA 2014a. *Assessment Report Jardiance*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf), abgerufen am: 23.12.2015.
2. EMA 2014b. *Summary of the risk management plan (RMP) for Jardiance (empagliflozin)*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-)

[\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002677/WC500163291.pdf](#), abgerufen am: 18.06.2014.

3. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Dezember 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf), abgerufen am: 15.12.2015.