

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Metformin (Synjardy[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 B

*Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur
Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der
Dreifachtherapie oder in Kombination mit Insulin*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	48
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	58
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	69
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	71
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	85
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	87
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	122
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	132
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	144
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	172
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	186
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	193
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	195
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	205
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	205
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	214
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	215
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	216
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	220
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	221
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	221

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	59
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	67
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	116
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	123
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	133
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß der Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	145
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	156
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).....	159
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	173
Tabelle 3-A: Darstellung der vom G-BA empfohlenen ZVT in der jeweiligen Patientenpopulation.....	12
Tabelle 3-B: Erstverordnung eines Antidiabetikums im 7-Jahres-Zeitraum post Inzidenzdatum: Art und Anteil mit Antidiabetika (Untergruppen)*.....	24
Tabelle 3-C: Therapie einer prävalenten Kohorte von Typ-2-Diabetikern.....	25
Tabelle 3-D: Kombinationen in der oralen Dreifachtherapie.....	26
Tabelle 3-E: Hypertonie-Prävalenz bei Diabetikern im Jahr 2010 (gesamt und stratifiziert nach Alter und Geschlecht)	40
Tabelle 3-F: Kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern (N=30.141).....	41
Tabelle 3-G: Studien zur Prävalenz von DM in Deutschland.....	49
Tabelle 3-H: Studien zur Inzidenz von DM in Deutschland.....	55
Tabelle 3-I: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz von T2DM in den nächsten 5 Jahren	57
Tabelle 3-J: Klassifikation der Nierenfunktion.....	61
Tabelle 3-K: Berechnung der Versorgungsanteile in der Indikation B anhand des Arzneimittelverordnungsreports.....	66

Tabelle 3- M: Therapeutische Kombinationsmöglichkeiten in der Indikation B1 und B2	113
Tabelle 3- N: Berechnung der GKV-Kosten auf Festbetragsniveau	143
Tabelle 3-O: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten pro Patient bei einer Insulintherapie	156
Tabelle 3-P: Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2014.....	188
Tabelle 3-Q: Therapieabbruchraten in Studien mit Empagliflozin+Metformin	189
Tabelle 3-R: Relativer Wichtungsfaktor der abgefragten Faktoren unter Berücksichtigung der Anzahl eingenommener Medikamente	191
Tabelle 3-S: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk- Management-Plan)	217
Tabelle 3-T: Zusätzliche Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung von Empagliflozin/Metformin.....	220

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM.....	19
Abbildung 3-2: Therapie des T2DM.....	22
Abbildung 3-3: Pathogenese der Hypertonie beim metabolischen Syndrom	41
Abbildung 3-4: Anstieg des T2DM mit zunehmendem Alter.....	52
Abbildung 3-5: Herleitung der GKV-Zielpopulation in der Dreifachtherapie/ Kombinationstherapie mit Insulin (Indikation B)	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 Diamicon-MR Controlled Evaluation
AGI	Alpha-Glucosidase Inhibitors (Alpha-Glukosidasehemmer)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve (Konzentrations-Zeit-Kurve)
AVR	Arzneiverordnungs-Report
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BÄK	Bundesärztekammer
BCRP	Breast-cancer resistance protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
BMI	Body-Mass-Index
CANVAS	Canagliflozin cardiovascular Assessment Study
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CHOICE	Changes to Treatment and Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Initiating Injectable Therapy
CKD	chronic Kidney Disease (Chronische Nierenerkrankung)
CODE-2	Cost of Diabetes in Europe-Type II
CYP450	Cytochrome P450
DDD	Defined daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DECLARE-TIMI	Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events
DEGAM	Deutsche 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	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

DiaRegis	Diabetes Registry (Diabetesregister)
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programm
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 Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EXAMINE	Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome
FB	Festbetrag
FDA	U.S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1-RA	Glucagon-like Peptid-1-Rezeptoragonisten
GOT	Glutamat Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin (Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins)
HOMA-β	Homeostasis Model Assessment-β
ICD(-10)	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Auflage) (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IDF	International Diabetes Federation
IIP	Institut f. industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungs GmbH
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INSTIGATE	Insulin Titration – Gaining an Understanding of the Burden of Type 2 Diabetes in Europe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Units (Internationale Einheit)
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall

KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Study Group
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
N/n	Anzahl
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (veraltet für T2DM)
NSAR	nichtsteroidaler entzündungshemmender Arzneimittel
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
P-gp	P-Glykoprotein
PJ	Personenjahre
PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	randomized controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RI	Relative Importance
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
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 Network
SNS	Sympathisches Nervensystem
SU	Sulfonylharnstoffe (Sulfonylhurea)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TECOS	The Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TK	Techniker Krankenkasse
TZD	Thiazolidendione
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 Diabetesberatungs- und Schulungsberufe

	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 Indikation B (Dreifachtherapie¹ mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin [B1] oder in einer Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel [B2]) wird Metformin+Humaninsulin 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.

In Indikation B werden zwei Fragestellungen für Empagliflozin/Metformin behandelt:

Fragestellung B1: Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)

Fragestellung B2: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel

Vom G-BA wurde im Beratungsgespräch am 14.10.2015 für die Dreifachtherapie Empagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Fragestellung B1) oder in der Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel (Fragestellung B2) die Kombination Metformin+Humaninsulin als ZVT empfohlen (G-BA 2015).

Hieraus ergeben sich die in Tabelle 3-A dargestellten Patientenpopulationen mit vom G-BA empfohlener ZVT.

¹ Die Therapie mit ≥ 4 OAD/GLP-1-RA betrifft nur $< 0,1$ % der T2DM-Patienten in Deutschland (Tabelle 3-C) diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

Tabelle 3-A: Darstellung der vom G-BA empfohlenen ZVT in der jeweiligen Patientenpopulation

Intervention	ZVT laut G-BA	Bezeichnung im Dossier
Dreifachtherapie mit Empagliflozin/Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	Metformin+Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)	B1
Kombinationstherapie aus Empagliflozin/Metformin mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel		B2
Quelle: (G-BA 2015)		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

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: 14.10.2015

Vorgangsnummer: 2015-B-108

Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung für Empagliflozin/Metformin folgende ZVT empfohlen (G-BA 2015):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin/Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist [...]

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

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 für die Behandlung mit Empagliflozin/Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (Dreifachtherapie) oder mit Insulin (mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel) wird in der Indikation B gefolgt. Die Therapie mit Empagliflozin/Metformin ohne Kombinationspartner wird in Modul 3A dargestellt.

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 2015).

Die Indikationen sind der Fachinformation zu Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) 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 Synjardy: November 2015.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf, abgerufen am: 23.12.2015.
2. G-BA 2015. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2015-B-108 Empagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2mellitus 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-Zellfunktion sowie die Reduktion der Beta-Zellmasse 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-Zellfunktion 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, 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 viel freien Fettsäuren im Blut und erhöhtem Blutzucker pathophysiologisch eng miteinander verbunden, daher haben >80 % aller Diabetiker ein metabolisches 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 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; Matthaai et al. 2011). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen bereits bei ca. 20-30 % der Patienten 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 ml/kg/1,73 m²) (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 ≥30 bis <60 ml/min/1,73 m²) vorliegt und bei 1,4 % ein CKD-Stadium 4 (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Diese Zahlen können dabei eine Unterschätzung der Patienten mit eGFR <60 ml/kg/1,73 m² 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).

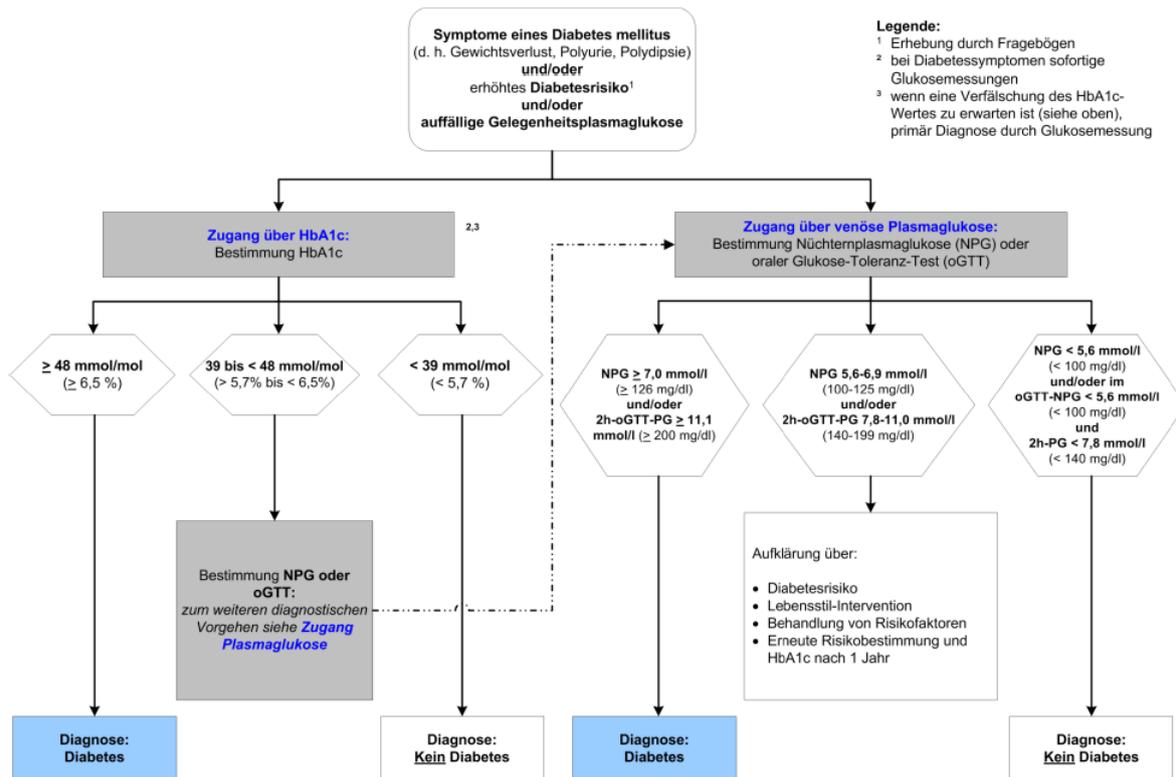


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM

Quelle: (BÄK et al. 2013b)

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Daten von Stichtagserhebungen 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). 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 Cardiovascular 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; Matthaei 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 Abschnitt 3.2.2), werden verschiedene OAD sowie Insulin empfohlen (Abbildung 3-2) (BÄK et al. 2013b). 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 ≥ 3 -fach-Therapie 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.

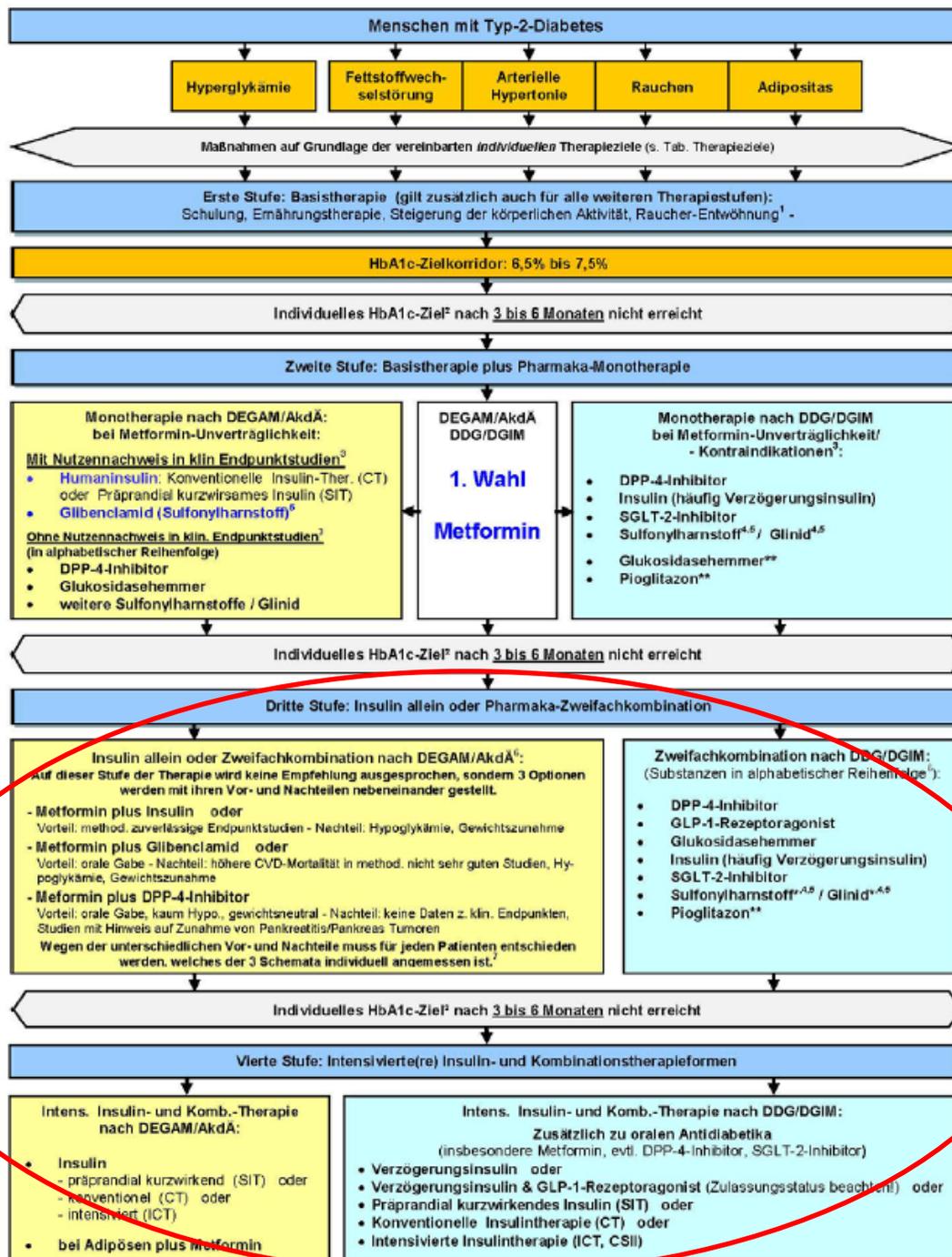


Abbildung 3-2: Therapie des T2DM

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[®] Disease Analyzers zurückgegriffen. In der nachfolgenden Tabelle 3-B 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-B: Erstverordnung eines Antidiabetikums im 7-Jahres-Zeitraum post Inzidenzdatum: Art und Anteil mit Antidiabetika (Untergruppen)*

Antidiabetika	Anzahl Patienten	% der Gesamt-population (n=3.892)	% der Patienten mit Verschreibungen (n=2.367)
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 Antidiabetika ^a	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 ≥ 40 Jahre dürften die Zahlen vor allem für Typ-2-Diabetiker gelten			

Da sich die in Tabelle 3-B angegebenen Werte sowohl auf Patienten mit T2DM als auch auf Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) beziehen, werden in Tabelle 3-C zusätzlich Daten für Typ-2-Diabetiker aus dem IMS[®] Disease Analyzer dargestellt. Der IMS[®] 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-C 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 125.724 Patienten (werden in Tabelle 3-C als 100 % angenommen) therapiert wurden. Dies entspricht hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland 5.996.439 Patienten mit einem diagnostizierten T2DM. Davon wurden hochgerechnet 4.580.255 T2DM-Patienten therapiert. Untersuchungen zeigen eine hohe Datenvalidität des IMS[®] Disease Analyzer auch im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Datenbanken (Becher et al. 2009).

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

Antidiabetika	Anzahl Patienten (absolut)	Anzahl Patienten (hochgerechnet)	Angaben in %
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%
≥4-fach-Therapie 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			

Die Kombinationen in der oralen Dreifachtherapie von Typ-2-Diabetikern sind in Tabelle 3-D dargestellt.

Tabelle 3-D: Kombinationen in der oralen Dreifachtherapie

Kombination Antidiabetika	Anzahl Patienten (absolut)	Anzahl Patienten (hochgerechnet)	Angaben in %
Metformin+SU+DPP-4-Inhibitor	2.053	74.793	71,0 %
Metformin+SU+SGLT-2-Inhibitor	343	12.496	11,9 %
Metformin+DPP-4+TZD	29	1.056	1,0 %
Metformin+DPP-4+AGI	81	2.951	2,8 %
Metformin+DPP-4+Glinide	264	9.618	9,1 %
Metformin+SU+SGLT2-Inhibitor	29	1.056	1,0 %
Metformin+SU+TZD	14	510	0,5 %
Metformin+SU+AGI	37	1.348	1,3 %
Metformin+SU+Glinide	10	364	0,3 %
Andere Dreifachtherapie ohne Insulin	32	1.166	1,1 %
Summe	2.892	105.358	100,0 %
Quelle: (IMS Health 2015)			
AGI: Alpha-Glukosidasehemmer (<i>alpha-glucosidase inhibitors</i>); DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (<i>sodium-glucose linked transporter 2</i>); SU: Sulfonylharnstoffe; TZD: Thiazolidendione			

Zielpopulation Indikation B (Dreifachtherapie bzw. Kombinationstherapie mit Insulin)

Synjardy[®] ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (B1)
- Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel (B2)
- Wenn bereits eine Behandlung mit Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten erfolgt (EMA 2015c).

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 Stoffwechselentgleisungen 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 erhobener epidemiologischer Daten liegt bei ca. 80 % der Typ-2-Diabetiker bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Deutschland ein Bluthochdruck vor. Trotz antihypertensiver Behandlung erreichen etwa 45 % der Diabetiker nicht den gegenwärtig angestrebten Blutdruck-Zielbereich. Die vorgenannten Therapieziele berücksichtigend lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Antidiabetika gewählt werden sollten, 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 als Kombinationspartner mit Metformin führen zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko. Die typische Zielgruppe für eine Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA sind mit Metformin nicht ausreichend

eingestellte Hypoglykämie-gefährdete Patienten mit Gewichtsproblem. Zwar bergen DPP-4-Inhibitoren kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko, sind genauso wie SGLT-2-Inhibitoren oral verabreichbar und mit anderen Antidiabetika kombinierbar, jedoch führen sie im Gegensatz zu SGLT-2-Inhibitoren nicht zu einer Reduktion von Gewicht und Blutdruck. Für die Fixkombination mit Metformin bieten daher Empagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren in der Summe einen klaren Vorteil in der Behandlung von Patienten mit T2DM und den genannten Komorbiditäten.

Empagliflozin besitzt einen Wirkmechanismus, der anders als herkömmliche blutzucker-senkende 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m², bei denen aufgrund des Übergewichts und der damit verbundenen Insulinresistenz eine nicht-insulinotrope Kombinationsbehandlung sinnvoll ist, ohne sie einem Risiko für Hypoglykämien auszusetzen. So stellt Empagliflozin eine wirksame und gut verträgliche Alternative zu Sulfonylharnstoffen in der Zweifachtherapie mit Metformin insbesondere bei diesen Patienten mit metabolischem Syndrom dar.

Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die Behandlung mit dem Kombinationspräparat Empagliflozin/Metformin und die Behandlung mit den Monosubstanzen Empagliflozin+Metformin als gleichwertig anzusehen sind.

Der therapeutische Bedarf für das Kombinationspräparat Empagliflozin/Metformin ist vergleichbar mit dem für die Einzeltabletten Empagliflozin+Metformin. Hinzu kommt, dass das Kombinationspräparat Empagliflozin/Metformin durch die zweimalige tägliche orale Gabe nur einer Tablette zur Vereinfachung der Therapie beiträgt.

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 Diabetes-therapie. 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. Glimperid, 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 zeigt 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 sie 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 der 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 2013, 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. GLP-1-RA sind zwar in der Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen in Deutschland zugelassen, sie kommen jedoch nicht für eine rein orale Kombinationstherapie in Frage, da alle Vertreter dieser Substanzklasse injiziert werden müssen. 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, 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; Matthaei 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 von Beta-Zell-Funktion und Insulinsensitivität (Boehringer Ingelheim 2010; EMA 2015c; Ferrannini et al. 2014). Die SGLT-2-Inhibitoren haben kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko (Andrianesis und Doupis 2013, 2013; Gerich 2013; Rosenwasser et al. 2013). Häufige Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren sind Infektionen des unteren Urogenitaltrakts, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (EMA 2015c). 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 2015c). SGLT-2-Inhibitoren sind aufgrund geringer Interaktionen mit allen anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen sowie weiteren gängigen Medikamenten im Rahmen der Diabeteserkrankung gut kombinierbar (EMA 2015c).

Eine Gegenüberstellung der Kombinationsmöglichkeiten der genannten Substanzklassen mit Metformin zeigt für den Kombinationspartner SGLT-2-Inhibitor (Empagliflozin) klare Vorteile. Aufgrund der bereits dargelegten Nachteile sind Sulfonylharnstoffe in einer Kombinationstherapie mit Metformin nicht im Vorteil gegenüber SGLT-2-Inhibitoren. Neben der bereits dargestellten untergeordneten Rolle der Alpha-Glukosidase-Hemmer im Versorgungsalltag können sie in der Kombination mit Metformin zu Hypoglykämien führen (AbZ-Pharma 2014a). Zwar bergen auch DPP-4-Inhibitoren kein substanzeigenes 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 sind zwar in Deutschland zur Kombination mit Metformin zugelassen und 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. Zusammenfassend betrachtet weist die Kombination des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin mit Metformin Vorteile gegenüber den anderen möglichen Kombinationsalternativen auf.

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-Wertes 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, nicht weiter erhöhen, sondern ggf. sogar verringern
- 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 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, die 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 in der Kombinationstherapie Sitagliptin+Metformin 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 Glimperid 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 Glimperid) 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 2013b).

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 % Monotherapie und 31,4 % 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). Anti-

diabetika-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 (Petрак 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, daneben 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-Hemmern 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/m² eine Gewichtsabnahme um 5 % und bei einem BMI >35 kg/m² 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/m² 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 ≥ 35 kg/m² 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-E) (PMV Forschungsgruppe 2013b).

Tabelle 3-E: 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 Tabelle 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).

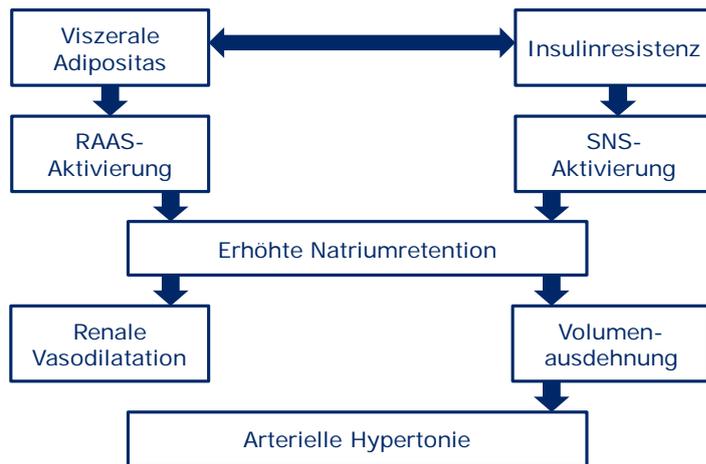


Abbildung 3-3: Pathogenese der Hypertonie beim metabolischen Syndrom

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-F werden Daten zu kardiovaskulären Komorbiditäten aus der versorgungsepidemiologischen Erhebung der AOK Hessen/KV Hessen dargestellt (PMV Forschungsgruppe 2013b).

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

Krankheit	ICD-10	n	%
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: Gesamtzahl; 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 einen 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 Syndromes [EXAMINE], The Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin [TECOS], EMPA-REG OUTCOME[®]) 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[®]-Studie erfolgte im September 2015 (Zinman et al. 2015), die Ergebnisse werden im Modul 4C dieses Dokuments 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 Diabetiker 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.

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.

Bioäquivalenzstudien zeigen, dass die Fixkombinationen von Empagliflozin/Metformin pharmakokinetisch gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den beiden

Monosubstanzen als separate Tabletten sind. Diese Gleichwertigkeit wurde anhand der maximalen Wirkstoffaufnahme ($AUC_{0-\infty}$, area under the curve) sowie der maximalen Wirkstoffkonzentration im Plasma nachgewiesen (C_{max}).

Im Detail deckt ein Empagliflozin enthaltendes Präparat den therapeutischen Bedarf in folgenden Bereichen:

Blutzuckersenkung und anhaltende HbA1c-Senkung

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4A ausführlich dargestellt, zeigt sich in den Zulassungsstudien 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 2015c). Darüber hinaus zeigt Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff eine Überlegenheit bei der HbA1c-Senkung über zwei Jahre (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse der Studie 1245.28). Anders als unter Sulfonylharnstoff bleibt die Senkung des HbA1c 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 2015c) (siehe Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4A). In der Zweifachtherapie treten unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf

(siehe Modul 4A, 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 2015c).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A 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 2015c). Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff kommt es unter Empagliflozin auch in der Zweifachtherapie zu einer erwünschten Gewichtsabnahme (siehe Modul 4A, 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 einem Wasserverlust, sondern vor allem auf den Verlust von (vor allem viszeraler) Fettmasse zurückzuführen ist (Boehringer Ingelheim 2014). Im Hinblick auf die Kombinationstherapie bietet sich Metformin auch deshalb an, weil es sich gewichtsneutral verhält und durch einen anorektischen Effekt sogar eine Gewichtsabnahme begünstigen kann. Positive Effekte auf Lipidparameter unterstützen die günstigen Wirkungen auf das Körpergewicht (BÄK et al. 2013b; Pfeiffer und Klein 2014). Es 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 2015c).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4A ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks. Im

Vergleich zu Sulfonylharnstoff zeigt Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin bei mehr Patienten eine klinisch signifikante Blutdrucksenkung auf Zielwerte <140/<85 mmHg (siehe Modul 4A, 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 lebensstil-modifizierender, 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. 2013b). 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, 2015c).

In den Jahren 2010 bis 2015 führte Boehringer Ingelheim die EMPA-REG OUTCOME[®]-Studie zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko durch (Zinman et al. 2014). 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 Menschen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko (Zinman et al. 2014). In der EMPA-REG OUTCOME[®]-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 4 C 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- β [HOMA- β] 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).

Vermeidung von Wechselwirkungen

Patienten mit T2DM erhalten meist mehrere Medikamente - auch zur Behandlung anderer Grunderkrankungen bzw. zur Behandlung der Symptomatik des metabolischen Syndroms.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird und auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik dieser Substanzen einschließlich Digoxin und oraler Kontrazeptiva hat (Boehringer Ingelheim 2015; EMA 2015c).

Obwohl Metformin allein nicht zu Hypoglykämien führt, besteht bei gleichzeitiger Einnahme von Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffe, Insulin, Repaglinid) das Risiko einer Erniedrigung des Blutzuckerspiegels. Ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose besteht bei akuter Alkoholintoxikation und bei intravaskulärer Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln (Merck 2014). Zudem kann die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen kardiovaskuläre Komplikationen und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (BÄK et al. 2013b).

Aufgrund fehlender klinisch relevanter Wechselwirkungen und dem von Insulinsekretion und Insulinwirkung unabhängigen Wirkmechanismus kann das Wirkprofil von Empagliflozin weitgehend unabhängig von Vor- oder Begleittherapie erzielt werden – auch bei fortgeschrittener Insulinresistenz (EMA 2015c; Hardman et al. 2010).

Da Empagliflozin den diuretischen Effekt von Schleifendiuretika und das Hypoglykämierisiko durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin erhöhen kann, müssen diese Medikamente bei Kombination mit Empagliflozin in der Dosis angepasst werden.

Verträglichkeit

Mögliche Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren sind Genital- und Harnwegsinfektionen, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (EMA 2015c). Diese Nebenwirkungen gelten aber in der Regel als mit Standardmaßnahmen gut behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Therapieabbruch.

Bei einer Kombinationstherapie ist es wichtig, Kombinationspartner zu wählen, die sich hinsichtlich ihres Wirkungsansatzes ergänzen (Mehnert 2004). In dieser Weise stellt Empagliflozin aufgrund seines insulinunabhängigen Wirkansatzes einen optimalen Kombinationspartner für andere Antidiabetika dar (EMA 2015c). Insbesondere für Empagliflozin und Metformin entsprechen sich das Nebenwirkungsprofil wie auch die Ausschlusskriterien in großen Teilen (EMA 2015c; Merck 2014).

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.

Metformin besitzt eine belegte Wirksamkeit hinsichtlich Blutzuckersenkung und der Reduktion des mikro- und makrovaskulären Risikos. Da es gewichtsneutral ist und keine Hypoglykämiegefahr aufweist, ist es in der Therapiekaskade das Therapeutikum der ersten Wahl (BÄK et al. 2013b).

Diese Eigenschaften von Empagliflozin und Metformin – zusammen mit der patientenfreundlichen Applikationsform des Kombinationspräparates sowie der breiten Kombinationsmöglichkeit mit anderen Antidiabetika – machen die Fixkombination Empagliflozin/Metformin zu einem Medikament, das mehrere der bei Diabetikern im Rahmen des metabolischen Syndroms auftretenden Erkrankungen und Symptome positiv beeinflusst und in der Summe einen klaren Vorteil in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit metabolischem Syndrom bietet. Dabei zeigen Bioäquivalenzstudien, dass die Fixkombinationen von Empagliflozin/Metformin vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften wie die jeweils zusammen eingenommenen Einzeltabletten aufweisen. Damit erfüllt Empagliflozin/Metformin die Ansprüche an eine moderne Diabetestherapie.

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. Demnach wurden von den 5.996.439 Typ-2-Diabetikern in Deutschland 4.580.255 Patienten behandelt. Davon waren 4.253.614 Patienten gesetzlich krankenversichert.

Gemäß dem Ausschlusskriterium „Alter“ (<18 Jahre und ≥85 Jahre) waren davon 3.915.571 Patienten zwischen 18 und 85 Jahren alt.

Für die Zielpopulation in der Indikation B1 (Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin) ergeben sich 101.504 Patienten, die für eine Dreifachtherapie mit Empagliflozin/Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin in Frage kommen. Für die Zielpopulation in der Indikation B2 ergeben sich 396.110 Patienten, die sich für eine Kombinationstherapie aus Empagliflozin/Metformin und Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel eignen.

Insgesamt würden sich in der Indikation B demnach aktuell 497.614 Patienten für eine Dreifachtherapie bzw. eine Kombinationstherapie mit Insulin eignen.

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-G zu sehen ist, so dass sie untereinander kaum bzw. nicht zu vergleichen sind.

Tabelle 3-G: 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

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM
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 „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ (RKI 2011)	21.262 Personen im Alter ab 18 Jahren	Telefonische Befragung einer repräsentativen Stichprobe	Diagnose von DM in den letzten 12 Monaten	12-Monatsprävalenz von Diabetes (ohne Unterscheidung 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])	Nein
DEGS 2012 RKI (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

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM
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, 2013, 2013). Dabei wurde eine Prävalenz von T2DM, bezogen auf die gesamte Studienpopulation, in Höhe von 4,96 % 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).

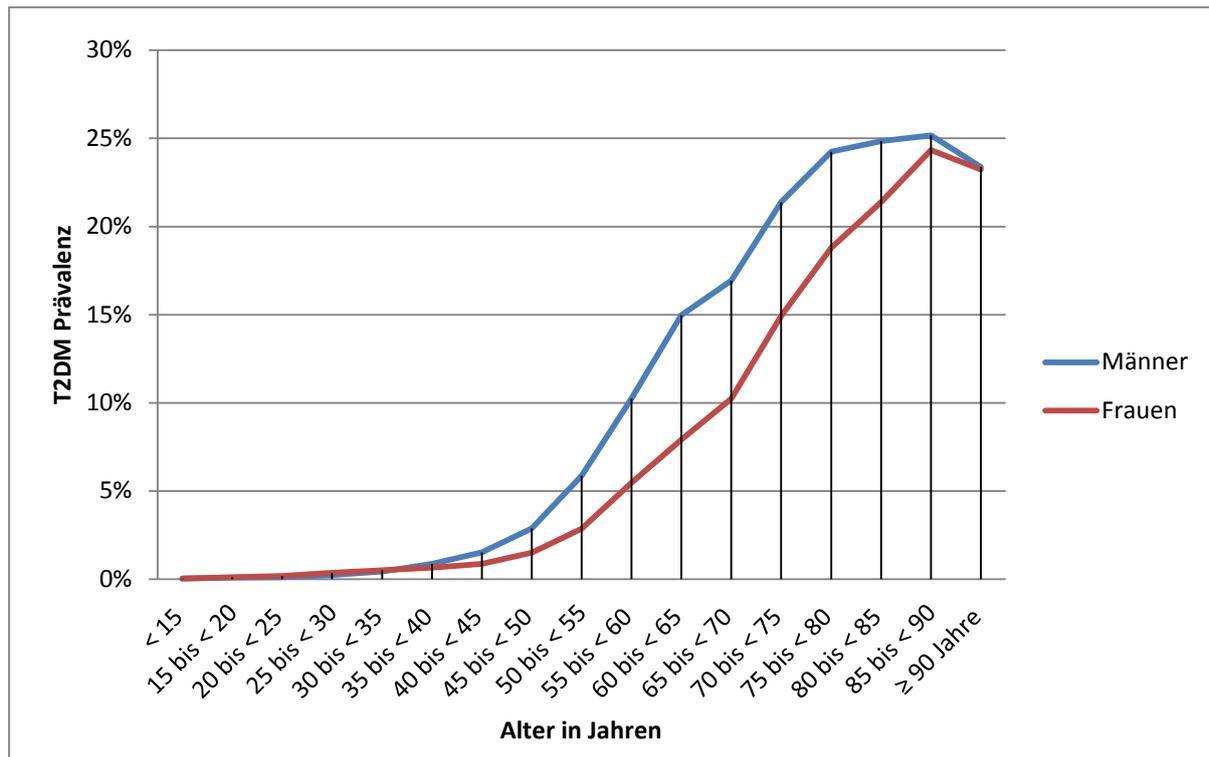


Abbildung 3-4: Anstieg des T2DM mit zunehmendem Alter

Quelle: (Wilke et al. 2013)

In der Studie der AOKPlus Versicherten wurde eine Gesamtprävalenz der Versicherten 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 (Hauer 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 ≥ 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-H gezeigt sehr unterschiedliche Inzidenzraten.

Tabelle 3-H: 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	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	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
Quelle: (Rathmann et al. 2009; Rathmann und Meisinger 2010)					
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 ≥ 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)².

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 %.

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

² Der Anstieg der Prävalenz bei Frauen unter 40 Jahren dürfte auf einen Gestationsdiabetes zurückzuführen sein.

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).³

Tabelle 3-I: 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	4.870070	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 und 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 und 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).⁴ 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 und 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 und 79 Jahren an T2DM erkrankt sein (IDF 2013; Statistisches Bundesamt 2015). Dies entspricht einer erwarteten Prävalenz in Höhe von 11,02 % im Jahr 2020. 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 und 79 Jahre alt sind (IDF 2014).

³ Aufgrund der Alterseinschränkung von Empagliflozin/Metformin wurden bei der Berechnung der Bevölkerungsanzahl des Statistischen Bundesamtes nur Personen bis 85 Jahre berücksichtigt.

⁴ Berechnung: Anzahl der Menschen, die im Alter zwischen 20 und 79 Jahren an einen 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-I) (Wilke et al. 2013).

Außerdem zeigen Hoffmann und Icks (2011), dass mit zunehmendem Gewicht die Prävalenz für T2DM zunimmt. Bei einem BMI <25 kg/m² liegt die Prävalenz bei 2,1 %, bei einem BMI >40 kg/m² 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). 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 B1: Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin ⁵	Patienten: 113.673 (untere Grenze des 95 %- KI: 113.020 obere Grenze des 95 %- KI: 114.329)	Patienten: 101.504 (untere Grenze des 95 %-KI: 100.887 obere Grenze des 95 %-KI: 102.126)
Indikation B2: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arznei- mittel ⁵	Patienten: 421.119 (untere Grenze des 95 %- KI: 419.894 obere Grenze des 95 %- KI: 422.347)	Patienten: 396.110 (untere Grenze des 95 %-KI: 394.920 obere Grenze des 95 %-KI: 397.304)
Quelle: Eigene Berechnung (EMA 2015c; IMS Health 2015)		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall		

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 B (Dreifachtherapie / Kombinationstherapie mit Insulin)

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

⁵ 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

- Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Für die Therapie mit Empagliflozin/Metformin ergeben sich folgende Zielpopulationen:

- Zweifachtherapie: Kombinationstherapie Empagliflozin/Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen oder wenn bereits eine Behandlung mit Empagliflozin und Metformin als separate Tabletten erfolgt (EMA 2015c)
- Dreifachtherapie Empagliflozin/Metformin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin (Indikation B1) oder Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel (Indikation B2), wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (EMA 2015c).

Im vorliegenden Modul wird nachfolgend die Dreifachtherapie bzw. Kombinationstherapie mit Insulin betrachtet.

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In Hinblick auf die Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen ist in der Synjardy®-Fachinformation angegeben: „Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) nicht angewendet werden (...).“ (EMA 2015c).

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

Tabelle 3-J: Klassifikation der Nierenfunktion

Stadium der Nierenfunktion ^a	Klassifikation	eGFR [ml/min/1,73 m ²]
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 der Tabelle 3-J ein eGFR-Wert zwischen 60 und ≤90 ml/min/1,73 m² einer leichten Nierenfunktionsstörung entspricht, kann Synjardy[®] für Patienten mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

In Hinblick auf die Anwendung bei Leberfunktionsstörungen ist in der Synjardy[®]-Fachinformation angegeben: „Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (...)“ (EMA 2015c).

Dieses Ausschlusskriterien entspricht einem der Ausschlusskriterien von Metformin (Merck 2014). Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, ist Metformin auch in der Kombinationstherapie das Mittel erster Wahl. Bei der Berechnung der Zielpopulation für Empagliflozin/Metformin wird davon ausgegangen, dass bei Patienten, die kein Metformin (auch in einer Kombinationstherapie) erhalten, dieses kontraindiziert, unverträglich oder nicht wirksam ist. Für diese Patientengruppe ist dann auch eine Behandlung mit Empagliflozin/Metformin ausgeschlossen.

Ältere Patienten

In Hinblick auf die Anwendung bei älteren Patienten ist in der Synjardy[®]-Fachinformation angegeben: „(...) Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn der Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...)“ (EMA 2015c).

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 Synjardy[®]-Fachinformation angegeben: „*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Synjardy bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. (...)*“ (EMA 2015c).

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 Synjardy[®]-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 2015c).

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 ansteigt⁶ und Patienten ab einem CKD 2 (leichte Nierenfunktionsstörung) von der Therapie mit Empagliflozin ausgeschlossen sind, wird diese Einschränkung bei der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt (Merker et al. 2012c).

Berechnung der Zielpopulation für die Indikation B (Dreifachtherapie bzw. Kombinationstherapie mit Insulin)

Empagliflozin/Metformin ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin oder in Kombination mit Insulin angezeigt, sowie wenn bereits eine Behandlung mit Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten erfolgt (EMA 2015c). Empagliflozin/Metformin ist für Patienten zugelassen, die zwischen 18 und 85 Jahre alt sind, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² aufweisen und keine Leber- oder schwere Herzinsuffizienz aufweisen. Die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten mit T2DM, die für Empagliflozin/Metformin in der Indikation B in Frage kommen, wird daher wie in Abbildung 3-5 gezeigt hergeleitet.⁷

⁶ 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)

⁷ Etwaige Abweichungen in der Herleitung der Zielpopulation sind auf Rundungsfehler zurückzuführen und werden folgend nicht weiter kommentiert.

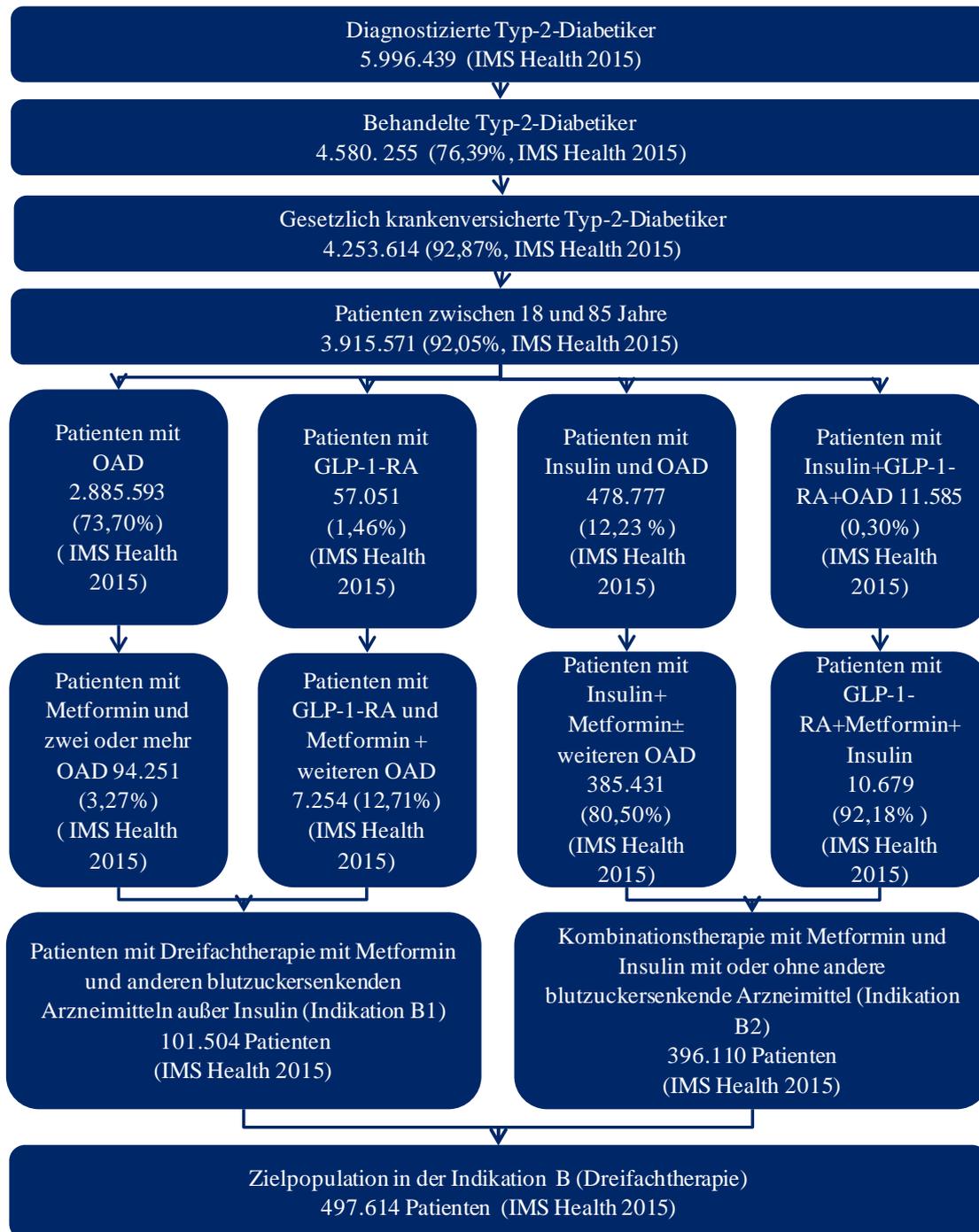


Abbildung 3-5: Herleitung der GKV-Zielpopulation in der Dreifachtherapie/ Kombinationstherapie mit Insulin (Indikation B)⁸

Quelle: Eigene Berechnung (die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Population der nächst höheren Hierarchiestufe)

⁸ Die Prozentangaben sind auf zwei Nachkommastellen gerundet. Mögliche Abweichungen in den Ergebnissen kommen durch Rundungsfehler zustande.

Erläuterung der Berechnung der Zielpopulation für die Indikation B (Dreifachtherapie / Kombinationstherapie mit Insulin)

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

Die IMS[®] 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 aus dem IMS[®] 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[®] 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 76,39 % 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[®] Disease Analyzer.

Nach den Hochrechnungen des IMS[®] Disease Analyzer wurde im Untersuchungszeitraum bei 3.915.571 GKV-Patienten im Alter zwischen 18-85 Jahren ein T2DM behandelt (IMS Health 2015).

Aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien kommen für die Behandlung mit Empagliflozin/Metformin nur Patienten in Frage, die (EMA 2015c):

- Zwischen 18 bis 85 Jahren alt sind,
- Eine normale oder leicht eingeschränkte Nierenfunktion ($eGFR \geq 60$ ml/min/ $1,73$ m²) haben,
- Keine Leberfunktionsstörung aufweisen und
- Keine Herzinsuffizienz (NYHA-Schweregrade III-IV) haben.

Diese Ausschlusskriterien entsprechen, bis auf die Alterseinschränkung (18–85 Jahre), auch den Ausschlusskriterien von Metformin (Merck 2014). Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, ist Metformin auch in der Kombinationstherapie das Mittel erster Wahl. Daher wird nachfolgend davon ausgegangen, dass bei Patienten, die kein Metformin (auch in einer Kombinations-

therapie) erhalten, dieses kontraindiziert, unverträglich oder nicht wirksam ist. Für diese Patientengruppe ist dann auch eine Behandlung mit Empagliflozin/Metformin ausgeschlossen.

Berechnung der Zielpopulation in der Indikation B1

Von den 3.915.571 gesetzlich krankenversicherten und therapierten T2DM-Patienten zwischen 18-85 Jahren wurden 2.885.593 Patienten mit einer nur aus OAD bestehenden Therapie behandelt. Davon wurden 94.251 Patienten mit Metformin und zwei oder mehr OAD behandelt. Weiter wurden 57.051 Patienten mit einem GLP-1-RA therapiert. Hiervon wurden wiederum 7.254 Patienten mit GLP-1-RA+Metformin+weiteren OAD behandelt.

Insgesamt wurden somit 101.504 Patienten (95 %-KI [100.887; 102.126]) mit einer Dreifachtherapie mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin behandelt und würden sich für eine Behandlung mit Empagliflozin/Metformin in der Indikation B1 eignen (EMA 2015c; IMS Health 2015).

Berechnung der Zielpopulation in der Indikation B2

Von den 3.915.571 gesetzlich krankenversicherten und therapierten T2DM-Patienten zwischen 18 und 85 Jahren wurden 478.777 Patienten mit Insulin und OAD behandelt (IMS Health 2015). Gemäß dem Einschlusskriterium „Metformin-Verträglichkeit“ wurden davon 385.431 Patienten mit Insulin und Metformin mit oder ohne weitere OAD behandelt (IMS Health 2015).⁹ Weitere 11.585 Patienten wurden mit Insulin+GLP-1-RA+ anderen OAD behandelt (IMS Health 2015). Gemäß dem Einschlusskriterium „Metformin-Verträglichkeit“ wurden davon 10.679 Patienten mit Insulin+GLP-1-RA+Metformin mit oder ohne weitere OAD behandelt (IMS Health 2015).¹⁰

Insgesamt wurden somit 396.110 Patienten (95 %-KI [394.920; 397.304]) mit einer Kombinationstherapie Metformin+Insulin mit oder ohne weitere Antidiabetika behandelt; diese würden sich für eine Behandlung mit Empagliflozin/Metformin in der Indikation B2 eignen (EMA 2015c; IMS Health 2015).

In der Summe (Indikation B1 und Indikation B2) ergibt sich somit eine Zielpopulation für die Indikation B von 497.614 Patienten (95 %-KI [496.292; 498.940]) (IMS Health 2015).

Wendet man dieselben Berechnungen unabhängig von der Versicherungsart an, entspricht dies in Indikation B (Dreifachtherapie) einer Zielpopulation von insgesamt 534.791 Patienten (95 %-KI [533.425; 536.161]) (IMS Health 2015).

⁹ Da im IMS® Disease Analyzer für die Therapie mit Insulin und ≥ 3 OAD die OAD nicht weiter aufgeschlüsselt werden, wird davon ausgegangen, dass der Anteil an Metformin dort genauso hoch ist wie bei der Therapie mit Insulin und 2 OAD (92,18 %).

¹⁰ Da im IMS® Disease Analyzer für GLP-1-RA enthaltende Therapien die OAD nicht weiter aufgeschlüsselt werden, wird davon ausgegangen, dass der Anteil an Metformin dort genauso hoch ist wie in der Dreifachtherapie OAD (98,85%).

Patienten für die Empagliflozin/Metformin -Kombinationstherapie

Patientenzahlen für die Empagliflozin/Metformin Kombinationstherapie liegen auf Wirkstoffebene nicht vor. Um den Anteil an Patienten der angeführten Zielpopulation von 101.504 Patienten in Indikation B1 und 396.110 Patienten in Indikation B2 schätzen zu können, wurden die Patientenzahlen anhand von Versorgungsanteilen aus dem Arzneiverordnungs-Report berechnet (Tabelle 3-K) (Freichel und Mengel 2015).

Tabelle 3-K: Berechnung der Versorgungsanteile in der Indikation B anhand des Arzneimittelverordnungsreports

Kombinationspartner für Empagliflozin/Metformin	Summe der Verordnungen aus AVR 2015 (in Mio. DDD)	Anteil in %	Patienten in der Zielpopulation
<u>Indikation B1</u>			
Glibenclamid	37,3	8,70%	8.832
Glimepirid	248,3	57,92%	58.791
Saxagliptin	15,5	3,62%	3.670
Sitagliptin	98,1	22,88%	23.227
Exenatid (BYDUREON®)	2,6	0,61%	616
Exenatid (BYETTA®)	6,6	1,54%	1.563
Liraglutid	20,3	4,74%	4.806
Dulaglutid*	-	-	-
Albiglutid*	-	-	-
Summe	428,7	100,00%	101.504
<u>Indikation B2</u>			
Humaninsulin	476,2	100 %	396.110
DDD: Defined daily Dose			
* Da Dulaglutid und Albiglutid erst seit 2014 zugelassen worden sind, sind die Versorgungsanteile noch nicht im Arzneimittelverordnungsreport 2014 aufgenommen.			
Quelle: (Freichel und Mengel 2015)			

Durch den Markteintritt weiterer Antidiabetika dürfte sich auch zukünftig die Verteilung der Medikamente auf dem Markt für Antidiabetika insgesamt verändern. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass zum Beispiel der Einsatz von Steuerungsmechanismen wie DMP 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 B1: Dreifachtherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin ⁵	Erwachsene Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Kein Zusatznutzen belegt	Patienten: 101.504 (untere Grenze des 95 %-KI: 100.887 obere Grenze des 95 %-KI: 102.126)
Indikation B2: Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel ⁵	Erwachsene Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne andere blutzuckersenkende Arzneimittel (B2), wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Kein Zusatznutzen belegt	Patienten: 396.110 (untere Grenze des 95 %-KI: 394.920 obere Grenze des 95 %-KI: 397.304)
Quelle: (EMA 2015c; IMS Health 2015)			
eGFR: glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like Peptid-1; KI: Konfidenzintervall; OAD: orales Antidiabetikum; 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):

- *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.“

Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext

Fragestellung B1 (Dreifachtherapie¹¹ mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin)

Kombination von Empagliflozin/Metformin mit Sulfonylharnstoff

Für die betrachtete Fragestellung in der Dreifachtherapie wurde der Nutzen von Empagliflozin/Metformin im Vergleich zu Placebo+Metformin bei einer Hintergrundtherapie mit Sulfonylharnstoff nachgewiesen. Es zeigte sich eine signifikante Senkung des Blutzuckers, des Körpergewichts und des SBP durch Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff bei vergleichbarem Sicherheitsprofil wie unter Placebo+Metformin+Sulfonylharnstoff. Unter

¹¹ Die Therapie mit ≥ 4 OAD/GLP-1-RA betrifft nur $< 0,1$ % der T2DM-Patienten in Deutschland (Tabelle 3-C), diese werden daher im Folgenden der „Dreifachtherapie“ zugerechnet.

Empagliflozin+Metformin+Sulfonylharnstoff in der Dreifachtherapie waren symptomatische Hypoglykämien häufiger. Schwere Hypoglykämien traten unter einer Behandlung mit Empagliflozin nicht auf.

Aufgrund eines Mangels an vergleichbaren wissenschaftlichen Daten konnte für die Dreifachtherapie kein direkter oder indirekter Vergleich gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens durchgeführt werden. Der Nutzen von Empagliflozin/Metformin in der Dreifachtherapie wurde bereits mit der Zulassungsstudie 1245.23/1245.31 nachgewiesen. Bei Patienten, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist bzw. andere Gründe einer Insulintherapie entgegenstehen sowie eine Reduktion des Körpergewichts und Blutdrucks anzustreben sind, stellt Empagliflozin/Metformin eine bedeutende zusätzliche Therapieoption dar.

Fragestellung B2 (Kombinationstherapie mit Insulin)

Ein für den Nachweis des Zusatznutzens notwendiger Vergleich von Empagliflozin/Metformin+ Insulin gegenüber der ZVT Humaninsulin+Metformin ist theoretisch möglich auf Basis der Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49, bei denen gemäß den EMA-Vorgaben zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin die Dosierung der Hintergrundtherapie Insulin während der ersten 18 Wochen konstant gehalten wurde. Eine Anpassung der Insulindosierung war erst in der zweiten Studienphase erlaubt, wohingegen der G-BA bereits in dieser anfänglichen Studienphase eine Dosisanpassung fordert (G-BA 2013a). Da bei den Studien 1245.33 und 1245.49 nach den ersten 18 Wochen keine erneute Randomisierung der Patienten stattfand, ist es aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen nicht möglich, die beiden Teile der zwei Studien, in denen die Insulindosierung angepasst werden konnte, isoliert zu betrachten. Dies führt dazu, dass unter Berücksichtigung der Kriterien des G-BA kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Der medizinische Nutzen von Empagliflozin/Metformin in der Kombinationstherapie mit Insulin wurde mit den Zulassungsstudien 1245.33 und 1245.49 nachgewiesen. In beiden Studien wird mit Empagliflozin eine signifikante Senkung des Blutzuckers ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko, des Körpergewichts und des SBP erreicht. Abgesehen von einer erhöhten Zahl an Genitalinfektionen wies Empagliflozin ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Empagliflozin ist besonders geeignet für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Übergewicht und Bluthochdruck und ermöglicht zudem eine Reduktion der Insulingabe.

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), des IQWiG (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) und der Gesundheitsberichterstattung der Bundes (www.gbe-bund.de) (RKI 2005, 2011) sowie auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes (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) 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 zunehmenden 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, 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 Guisasola 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, 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, 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/, 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-Praevalenzen_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 pharmaco-economic 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, abgerufen am: 23.11.2015.
 20. Berlin-Chemie 2015b. *Fachinformation Xelevia® 25mg 50mg 100mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: 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. Boehringer Ingelheim 2015. *Annex I Summary of Product Characteristics: Trajenta 5 mg film-coated tablets*. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf, abgerufen am: 24.08.2015.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Buyschaert 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.

31. 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.
32. 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.
33. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
34. 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](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.
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 2013. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alogliptin (Vipidia).* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf, abgerufen am: 15.05.2014.
41. 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, abgerufen am: 23.11.2015.
42. 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, abgerufen am: 15.12.2015.
43. 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, abgerufen am: 23.12.2015.
44. 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.
45. 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.
46. 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/s/ucm071627.pdf>, abgerufen am: 20.05.2015.
47. Ferner R. E. und Neil H. A. W. 1988. *Sulphonylureas and hypoglycaemia.* British Medical Journal 2 (296), S. 949–950.
48. 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.
49. 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.
50. Freichel M. und Mengel K. 2013. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013.* Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–368.
51. Freichel M. und Mengel K. 2015. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2015.* Springer, Berlin, Heidelberg, S. 399–424.
52. 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.
53. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
54. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
55. 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/Metformin.* Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
56. G-BA 2014. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.* Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 23.04.2015.

57. 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.
58. Gerich J. E. 2013. *Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies*. International Journal of General Medicine 2013 (6), S. 877–895.
59. 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.
60. GlaxoSmithKline 2014. *Fachinformation Eperzan® 30 mg 50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Hauner H. 2013. *Diabetesepidemie und Dunkelziffer*, in: diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2013*. Kirchheim + Co., Mainz, S. 10–16.
67. 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.
68. 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.
69. Häussler B., Klein S. und Hagenmeyer E.-G. 2010. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahmen und Zukunftsperspektiven*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. Hoffmann F. und Icks A. 2011. *Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies*. Diabetic Medicine 28 (8), S. 919–923.
74. 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.
75. 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.
76. 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=rja&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.
77. IDF 2013. *Diabetes Atlas 6th Edition*. Verfügbar unter:
http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf, abgerufen am:
05.06.2014.
78. 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,
abgerufen am: 02.06.2015.
79. IMS Health 2015. *IMS® Disease Analyzer: Patientenpotenziale im Diabetes Markt. Data on file*.
80. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
81. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
82. 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, abgerufen am: 05.06.2014.

83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Kahn B. B. und Flier J. S. 2000. *Obesity and insulin resistance*. *Journal of Clinical Investigation* 106 (4), S. 473–481.
87. 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.
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, 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. 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.
103. Matthaei 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. 2004. *Sinnvolle Kombinationen in der Diabetestherapie*. Verfügbar unter: http://www.diabetes-deutschland.de/archiv/archiv_1855.htm, abgerufen am: 08.05.2014.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
109. 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.
110. 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.
111. 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.

112. 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.
113. 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.
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, 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, 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. 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.
120. Pfeiffer A. F. und Klein H. H. 2014. *The treatment of type 2 diabetes*. *Deutsches Arzteblatt international* 111 (5), S. 69-81; quiz 82.
121. 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.
122. 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*.
123. PMV Forschungsgruppe 2013b. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 3: Exzessanalysen. Data on file*.
124. 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*.
125. 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.
126. 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.

127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Reinauer H. und Scherbaum W. A. 2009. *Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA1c*. Deutsches Ärzteblatt 106 (17), S. 805–806.
131. RKI 2005. *Diabetes Mellitus (Heft 24)*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
132. RKI 2006. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
133. RKI 2011. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*. Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Sanofi 2010. *Fachinformation Diastabol® 50 mg Tabletten, Diastabol® 100 mg Tabletten: Oktober 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
139. Sanofi 2013a. *Fachinformation Lyxumia® 10 Mikrogramm Injektionslösung: September 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
140. Sanofi 2013b. *Fachinformation Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung: September 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
141. Sanofi 2015. *Fachinformation Euglucon® N 3,5 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.12.2015.
142. 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.

143. 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.
144. SIGN 2010. *Management of Obesity: A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh.
145. 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.
146. 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.
147. STADAPharm 2014. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten: Oktober 2014.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
148. Statistisches Bundesamt 2008. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes.* Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/Bevoelkerungsfortschreibung.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 02.08.2013.
149. 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, abgerufen am: 02.06.2015.
150. Tchernof A. und Després J.-P. 2013. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update.* Physiological Reviews 93 (1), S. 359–404.
151. Thefeld W. 1999. *Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands.* Gesundheitswesen 61 (Sonderheft 2), S. 85–89.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.

156. Turnbull F. M., Abairra C., Anderson R. J. et al. 2009. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia Journal 52 (11), S. 2288–2298.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Verbraucherzentrale Hessen e. V. 2011. *Kapitel 4 Senioren in Hessen*. Verfügbar unter: http://www.sozialnetz.de/global/show_document.asp?id=aaaaaaaaaaaafomm, abgerufen am: 05.06.2014.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. Wissenschaftliches Institut der AOK 2013. *GKV–PKV*. Verfügbar unter: http://www.wido.de/gkv_pkv.html, abgerufen am: 05.06.2014.
169. 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, abgerufen am: 05.06.2014.

170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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

Bei Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind, sollte die empfohlene Anfangsdosis von Synjardy® zweimal täglich 5 mg Empagliflozin (Tagesdosis 10 mg) betragen und die Dosis von Metformin der bereits eingenommenen Dosis ähnlich sein. Bei Patienten, die eine Gesamttagesdosis von 10 mg Empagliflozin vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf eine Gesamttagesdosis von 25 mg Empagliflozin erhöht werden.

Bei Anwendung von Synjardy® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs und/oder des Insulins erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: B1		
Empagliflozin/Metformin+Glibenclamid	8.832	Im ersten Jahr: 802,81 €- 867,96 € Ab dem zweiten Jahr: 802,56 €- 867,71 €
Empagliflozin/Metformin+Glimepirid	58.791	Im ersten Jahr: 840,53 €- 963,28 € Ab dem zweiten Jahr: 840,28 €- 963,03 €
Empagliflozin/Metformin+Saxagliptin	3.670	1.278,16 €
Empagliflozin/Metformin+Sitagliptin	23.227	Im ersten Jahr:

		1.348,57 € Ab dem zweiten Jahr: 1.348,32 €
Empagliflozin/Metformin+Exenatide (Bydureon®)	616	Im ersten Jahr: 2.223,62 € Ab dem zweiten Jahr: 2.223,37 €
Empagliflozin/Metformin+Exenatide (BYETTA®)	1.563	Im ersten Jahr: 2.304,40 €- 2.379,14 € Ab dem zweiten Jahr: 2.304,15 €- 2.378,89 €
Empagliflozin/Metformin+Liraglutid	4.806	Im ersten Jahr: 2.175,23 €- 2.829,65 € Ab dem zweiten Jahr: 2.174,98 €- 2.829,40 €
Empagliflozin/Metformin+Dulaglutid*	-	Im ersten Jahr: 2.736,00 € Ab dem zweiten Jahr: 2.735,75 €
Empagliflozin/Metformin+Albiglutid*	-	Im ersten Jahr: 2.223,62 € Ab dem zweiten Jahr: 2.223,37 €
Zu bewertendes Arzneimittel: B2		
Empagliflozin/Metformin+Humaninsulin	396.110	Im ersten Jahr: 1.327,44 €- 1.978,59 € Ab dem zweiten Jahr: 1.327,19 €- 1.978,34 €
ZVT		
Metformin+Humaninsulin	497.614	590,88 €- 1.308,41 €
*Dulaglutid und Albiglutid waren bei Erstellung des Arzneiverordnungsreportes noch nicht auf dem Markt. Daher wird davon ausgegangen, dass der Marktanteil im Jahr der Zulassung noch nicht relevant ist		

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)
Zu bewertendes Arzneimittel: B1				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) +	<ul style="list-style-type: none"> „Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, 	Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Glibenclamid 0,5-3x täglich	Kontinuierlich	Je 365

<p>Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015)¹</p>	<p><i>die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> • <i>+</i> • <i>„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.“</i> 			
--	---	--	--	--

<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a)¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> • + • <i>„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“</i> 	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Glimepirid 1x täglich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Je 365</p>
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy®</p>	<p><i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich</i></p>	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Je 365</p>

<p>5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)+ Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtablette (AstraZeneca 2015d)</p>	<p>zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ "Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht</p>	<p>+ Saxagliptin 1x täglich</p>		
--	---	---	--	--

	<i>ausreichend kontrolliert. “</i>			
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015)¹</p>	<p><i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> <p>+ <i>„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: -einem Sulfonylharnstoff und Metformin,</i></p>	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Sitagliptin 1x täglich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Je 365</p>

	<p>wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>-einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“</p>			
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b)²</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kom- 	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Exenatide (Bydureon®) 1x wöchentlich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Empagliflozin/Metformin 365 + Exenatide 52</p>

	<p><i>ination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> <p>+</p> <p><i>„Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Metformin</i> • <i>Sulfonylharnstoff</i> • <i>Thiazolidindionen</i> • <i>Metformin und Sulfonylharnstoff</i> • <i>Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.“</i> 			
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)+ Exenatide</p>	<p>„<i>Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der</i> 	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Exenatide (BYETTA®) 2x täglich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Je 365</p>

<p>BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c)²</p>	<p><i>maximal ver- träglichen Do- sis von Metformin allein unzu- reichend einge- stellt sind.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die mit Met- formin in Kom- bination mit anderen blut- zuckersenkenden Arznei- mitteln ein- schließlich Insulin unzurei- chend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombina- tion aus Empa- gliflozin und Metformin in Form getrenn- ter Tabletten behandelt wer- den.“</i> <p>+</p> <p><i>"BYETTA ist angezeigt zur Be- handlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Metformin</i> • <i>Sulfonylharnstoff</i> • <i>Thiazolidindionen</i> • <i>Metformin und Sulfonylharnstoff- Präparat</i> • <i>Metformin und Thiazolidindio- nen-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal ver- träglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkon- trolle nicht er- reicht werden konnte. BYETTA</i> 			
--	--	--	--	--

	<i>ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben."</i>			
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ "Victoza® wird</p>	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Liraglutid 1x täglich</p>	Kontinuierlich	Je 365

	zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren."			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrenn-	Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Dulaglutid 1x wöchentlich	Kontinuierlich	Empagliflozin/Metformin 365 + Dulaglutid 52

	<p><i>ter Tabletten behandelt werden.“</i></p> <p>+</p> <p><i>„Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.“</i></p>			
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)</p>	<p><i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich</i> 	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Albiglutid 1x wöchentlich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Empagliflozin/Metformin 365 + Albiglutid 52</p>

	<p><i>Insulin unzureichend eingestellt sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.</i> <p>+</p> <p><i>"Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert."</i></p>			
Zu bewertendes Arzneimittel: B2				
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)</p>	<p>„<i>Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin/Metformin</i> 	<p>Empagliflozin/Metformin 2x täglich + Humaninsulin 1-2x täglich</p>	<p>Kontinuierlich</p>	<p>Je 365</p>

	<p><i>gliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i></p> <p>+</p> <p><i>„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</i></p>			
ZVT				
<p>Metformin Glucophage® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014)¹</p> <p>+</p> <p>Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)</p>	<p><i>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.“</i></p> <p>+</p> <p><i>„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</i></p>	<p>Metformin 2-3x täglich + Humaninsulin 1-2x täglich</p>	Kontinuierlich	Je 365
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Zu bewertendes Arzneimittel: B1				
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg /</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

<p>12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015)¹</p>	
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a)¹</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015)¹</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg /</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

<p>5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b)²</p>	
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen ²</p>	<p>Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p>
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injek- tionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)</p>	<p>Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p>
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem</p>	<p>Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.</p>

Fertigpen (Lilly 2014)	
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
Zu bewertendes Arzneimittel: B2	
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstech- flasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.
<p>¹Stellvertretend 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-L vollständig dargestellt.</p> <p>²Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. BYETTA® zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werden diese getrennt aufgeführt</p>	
<p><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></p>	

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

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der Einnahme für:

Indikation B1:

Empagliflozin/Metformin+Glibenclamid	(EMA 2015; Sanofi 2015),
Empagliflozin/Metformin+Glimepirid	(EMA 2015; Sanofi 2013a),
Empagliflozin/Metformin+Saxagliptin	(AstraZeneca 2015d; EMA 2015),
Empagliflozin/Metformin+Sitagliptin	(EMA 2015; MSD Sharp & Dohme 2015),
Empagliflozin/Metformin+Exenatide	(Bydureon [®]) (AstraZeneca 2015b; EMA 2015),
Empagliflozin/Metformin+Exenatide	(BYETTA [®]) (AstraZeneca 2015c; EMA 2015),
Empagliflozin/Metformin+Liraglutid	(EMA 2015; Novo Nordisk 2015b),
Empagliflozin/Metformin+Dulaglutid	(EMA 2015; Lilly 2014) oder
Empagliflozin/Metformin+ Albiglutid	(EMA 2015; GlaxoSmithKline 2014).

Indikation B2:

Empagliflozin/Metformin+Humaninsulin (EMA 2015; Lilly Deutschland 2015)

In der folgenden Erläuterung wird stellvertretend für generische Präparate der Wirkstoffe nur das Originalpräparat genannt. Die Angaben in den Tabellen sind eine Zusammenfassung aller Fachinformationen verfügbarer Präparate und werden in Tabelle 3-L vollständig dargestellt.

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

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
Empagliflozin/ Metformin	Boehringer Ingelheim Synjardy [®] 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Kein Generikum erhältlich
Glibenclamid	Sanofi Euglucon [®] N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • 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), • ALIUD PHARMA Glibenclamid AL 3,5 mg Tabletten (ALIUD PHARMA 2014a), • Heumann Glibenclamid 3,5 mg Tabletten (Heumann 2010), • Hexal GlibenHEXAL[®] 3,5 mg Tabletten (Hexal 2012), • ratiopharm Glib-ratiopharm[®] S 1,75 mg / 3,5 mg Tabletten (ratiopharm 2014a), • STADAPharm Glibenclamid STADA[®] 3,5 mg Tabletten ,
Glimepirid	Sanofi Amaryl [®] 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 1A Pharma Glimepirid – 1 A Pharma[®] 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
	Tabletten (Sanofi 2013a)	<p>Tabletten (1A PHARMA 2013),</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAA Pharma Glimепирид AAA-Pharma® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (AAA Pharma 2005a), • AbZ-Pharma Glimепирид AbZ 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (AbZ-Pharma 2013a), Glimепирид-CT 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (AbZ-Pharma 2013b), • Accord Healthcare Glimепириде Accord 1 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014a), Glimепириде Accord 2 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014b), Glimепириде Accord 3 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014c), Glimепириде Accord 4 mg Tabletten (Accord Healthcare 2014d), • Actavis / Aurobindo Pharma GLIMEPIRID-ISIS® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Tabletten (Actavis 2013), • ALIUD PHARMA Glimепирид AL 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (ALIUD PHARMA 2013), • Aristo Pharma Glimепирид Aristo® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Aristo Pharma 2014a), • Biomo Pharma Glimепирид biomo 2 mg Tabletten (Biomo Pharma 2012a), Glimепирид biomo 3 mg Tabletten (Biomo Pharma 2012b), Glimепирид biomo 4 mg Tabletten (Biomo Pharma 2010a), Glimепирид biomo 6 mg Tabletten (Biomo Pharma 2010b), • Heumann / Heunet Pharma/ norispharm Glimепирид Heumann 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Heumann et al. 2013), • Hexal Glimепирид HEXAL® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Hexal 2013), • ratiopharm Glimепирид-ratiopharm® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (ratiopharm 2013), • STADapharm Glimепирид STADA® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg Tabletten (STADapharm 2011), • Teva Glimепирид-Teva® 4 mg Tabletten (TEVA 2013), • Winthrop Arzneimittel, Zentiva Pharma

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
		Glimepirid Winthrop 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Winthrop Arzneimittel und Zentiva Pharma 2013), <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="678 347 917 380">• Woerwag Pharma Glimegamma® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Woerwag Pharma 2013)

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
Saxagliptin	AstraZeneca Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)	Kein Generikum erhältlich
Sitagliptin	MSD Sharp & Dohme Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) Berlin-Chemie Xelevia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (Berlin-Chemie 2015b)	Kein Generikum erhältlich
Exenatide	AstraZeneca Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Depot-Injek- tionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ¹ , BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslö- sung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c)	Kein Generikum erhältlich
Liraglutid	Novo Nordisk Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)	Kein Generikum erhältlich
Dulaglutid	Lilly Deutschland Trulicity® 0,75 mg / 1,5 mg Injektionslö- sung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	Kein Generikum erhältlich
Albiglutid	GlaxoSmithKline Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Kein Generikum erhältlich

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
	(GlaxoSmithKline 2014)	
Metformin	Merck Serono Glucophage® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • 1A Pharma Metformin – 1A Pharma® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (1A PHARMA 2014), • AAA Pharma Metformin AAA Pharma® 500 mg Filmtabletten (AAA Pharma 2005b), Metformin AAA Pharma® 850 mg Filmtabletten (AAA Pharma 2005c), Metformin AAA Pharma® 1.000 mg Filmtabletten (AAA Pharma 2008), • AbZ-Pharma Metformin AbZ 500 mg Filmtabletten (AbZ-Pharma 2014d), Metformin AbZ 850 mg Filmtabletten (AbZ-Pharma 2014e), Metformin AbZ 1.000 mg Filmtabletten (AbZ-Pharma 2014c), Metformin-CT 500 mg Filmtabletten (AbZ-Pharma 2014h), Metformin-CT 850 mg Filmtabletten (AbZ-Pharma 2014g), Metformin-CT 1.000 mg Filmtabletten (AbZ-Pharma 2014f), • Actavis Metformin-Puren® 500 mg / 850 mg Filmtabletten (Actavis 2012), • ALIUD PHARMA Metformin AL 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (ALIUD PHARMA 2014b), • Aristo Pharma Metformin Aristo N 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Aristo Pharma 2014b), • Aurobindo Pharma Metformin Aurobindo 500 mg Filmtabletten (Aurobindo Pharma 2015b), Metformin Aurobindo 850 mg Filmtabletten (Aurobindo Pharma 2015c), Metformin Aurobindo 1.000 mg Filmtabletten (Aurobindo Pharma 2015a), • axcount Generika Metformin axcount 500 mg Filmtabletten (axcount Generika 2015b), Metformin axcount 850 mg Filmtabletten (axcount Generika 2015c), Metformin axcount 1.000 mg Filmtabletten (axcount Generika 2015a), • Berlin-Chemie Siofor® 500 mg / 850 mg Filmtabletten (Berlin-Chemie 2014b), Siofor® 1.000 mg Filmtabletten (Berlin-Chemie 2014a), • Biomo Pharma

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
		<p>Glucobon® 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Biomo Pharma 2010c),</p> <p>Metformin biomo 500 mg Filmtabletten (Biomo Pharma 2015),</p> <p>Metformin biomo 850 mg Filmtabletten (Biomo Pharma 2015),</p> <p>Metformin biomo 1.000 mg Filmtabletten (Biomo Pharma 2015),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bluefish Pharmaceuticals <p>Metformin Bluefish 500 mg Filmtabletten (Bluefish Pharmaceuticals 2013b),</p> <p>Metformin Bluefish 850 mg Filmtabletten (Bluefish Pharmaceuticals 2013c),</p> <p>Metformin Bluefish 1.000 mg Filmtabletten (Bluefish Pharmaceuticals 2013a),</p> • Dexcel Pharma <p>Metformin Atid® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Dexcel Pharma 2015),</p> • Heumann / Heunet Pharma <p>Metformin Heumann 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Heumann et al. 2015),</p> • Hexal <p>Metformin HEXAL® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Hexal 2014)</p> <p>Metformin Sandoz® 850 mg Filmtabletten (Hexal 2015b),</p> <p>Metformin Sandoz® 1.000 mg Filmtabletten (Hexal 2015a),</p> • IIP (Institut f. industrielle Pharmazie Forschungs- und Entwicklungs GmbH) <p>Metnit® 500 mg Filmtabletten (IIP 2015a),</p> <p>Metnit® 850 mg Filmtabletten (IIP 2015b),</p> <p>Metsop® 500 mg Filmtabletten (IIP 2015d),</p> <p>Metsop® 850 mg Filmtabletten (IIP 2015e),</p> <p>Metsop® 1.000 mg Filmtabletten (IIP 2015c),</p> <p>Mettas® 850 mg Filmtabletten (IIP 2015g),</p> <p>Mettas® 1.000 mg Filmtabletten (IIP 2015f),</p> • InfectoPharm <p>Metfoliquid® GeriaSan 500 mg / 5 ml Lösung zum Einnehmen (Infectopharm 2015),</p> • Juta Pharma <p>Juformin® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Juta Pharma 2015),</p> • KSK-Pharma <p>Metformin KSK 850 mg Filmtabletten (KSK-Pharma 2015),</p> • Mylan dura <p>Metformin dura® 500 mg / 850 mg Filmtabletten (Mylan Dura 2014b),</p> <p>Metformin dura® 1.000 mg Filmtabletten (Mylan Dura 2014a),</p> • ratiopharm <p>Metformin-ratiopharm® 500 mg / 850 mg Filmtabletten</p>

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
		<p>(ratiopharm 2015), Metformin-ratiopharm® 1.000 mg Filmtabletten (ratiopharm 2014b),</p> <ul style="list-style-type: none"> • STADAPharm Metformin STADA® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (STADAPharm 2012), • TAD Pharma Diabesin® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (TAD Pharma 2012), • Woerwag Pharma Metfogamma® 500 mg Filmtabletten (Woerwag Pharma 2015a), Metfogamma® 850 mg Filmtabletten (Woerwag Pharma 2015b), • Metfogamma® 1.000 mg Filmtabletten (Woerwag Pharma 2014), Zentiva Pharma Metformin Lich® 500 mg Filmtabletten (Zentiva Pharma 2015b), Metformin Lich® 850 mg Filmtabletten (Zentiva Pharma 2015c), Metformin Lich® 1.000 mg Filmtabletten (Zentiva Pharma 2015a)
Humaninsulin	<p>Lilly Deutschland Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)</p> <p>Berlin-Chemie Berlinsulin® H 100 IU/ml Injektionslösung in Patrone: 30/70 3 ml Pen, Basal 3 ml Pen, Normal 3 ml Pen (Berlin-Chemie 2015a),</p> <p>Lilly Deutschland Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Normal 10 ml Durchstechflasche/ 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015), Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung</p>	Kein Generikum erhältlich

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
	<p>Profil III 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015), Novo Nordisk</p> <p>Actraphane® 100 IU/ml Injektionssuspension: 30 Penfill® 3 ml Patrone / 50 Penfill® 3 ml Patrone / 30 InnoLet® 3 ml Fertigpen / FlexPen® 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2014a),</p> <p>Actrapid® 100 IU/ml Injektionslösung: Penfill® 3 ml Patrone / InnoLet® 3 ml Fertigpen/ FlexPen® 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2014b),</p> <p>Protaphane® 100 IU/ml Injektionssuspension; Penfill® 3 ml Patrone, InnoLet® 3 ml Fertigpen, FlexPen® 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015a),</p> <p>Sanofi</p> <p>Insuman®: Basal 100 IU/ml Injektionssuspension SoloStar® 3 ml Fertigpen (Sanofi 2013e), Insuman®: Basal 100 IU/ml Injektionssuspension 3 ml Patrone (Sanofi 2013c), Insuman®:Ba sal 40 IU/ml Injektionssuspension 10 ml Durchstechflasche (Sanofi 2013d),</p> <p>Insuman® Comb 15 100 IU/ml Injektionssuspension 3 ml Patrone (Sanofi 2013f),</p>	

Wirkstoff	Hersteller Original	Hersteller Generika
	<p>Insuman® Comb 25 100 IU/ml Injektionssuspension SoloStar® 3 ml Fertigpen (Sanofi 2013g, 2013i)</p> <p>Insuman® Comb 25 100 IU/ml 3 ml Patrone (Sanofi 2013g), Insuman® Comb 25 40 IU/ml Injektionssuspension 10 ml Durchstechflasche (Sanofi 2013h),</p> <p>Insuman® Comb 50 100 IU/ml Injektionssuspension 3 ml Patrone (Sanofi 2013j), Insuman® Infusat 100 IU/ml Injektionslösung 3,15 ml Patrone (Sanofi 2013b),</p> <p>Insuman® Infusat 100 IU/ml Injektionslösung 10 ml Durchstechflasche (Sanofi 2013k),</p> <p>Insuman® Rapid 100 IU/ml Injektionslösung SoloStar® 3 ml Fertigpen (Sanofi 2013n),</p> <p>Insuman® Rapid 100 IU/ml Injektionslösung 3 ml Patrone (Sanofi 2013l),</p> <p>Insuman® Rapid 40 IU/ml Injektionslösung 10 ml Durchstechflasche (Sanofi 2013m)</p>	
<p>¹Derzeit sind zwei Handelsformen von Bydureon® in Verkehr: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Durchstechflasche (AstraZeneca 2015a) und Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b). Da sich keine weiteren Unterschiede daraus ergeben, wird zur Vereinfachung nur die Fertigpen-Formulation dargestellt.</p>		
<p>Quelle: (Lauer-Fischer 2015a); Synjardy® wird erst ab 01.03.2015 in der Lauer-Taxe gelistet sein</p>		

Zur besseren Lesbarkeit der nachfolgenden Tabellen erfolgen die Angaben auf Wirkstoffebene. Folgende therapeutische Kombinationsmöglichkeiten sind in der Indikation B1 bzw. B2 möglich:

Tabelle 3- M: Therapeutische Kombinationsmöglichkeiten in der Indikation B1 und B2

Indikation	Therapeutische Kombinationsmöglichkeiten
B1	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015)¹</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a)¹</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtablette (AstraZeneca 2015d)</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Sitagliptin Januvia® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015)¹</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b)²</p>

	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c)²</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)</p>
	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)</p>
B2	<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)</p>
ZVT	<p>Metformin Glucophage® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014)¹</p> <p>+</p> <p>Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone</p>

	in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)
<p>¹Stellvertretend 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-L vollständig dargestellt.</p> <p>²Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon[®] wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. BYETTA[®] zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werde diese getrennt aufgeführt.</p>	

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	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ 	Kontinuierlich: 2x täglich	365
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	„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 2013a) ¹	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	Kontinuierlich: 1x täglich	365
Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)	„Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“	Kontinuierlich: 1x täglich	365
Sitagliptin	„Bei erwachsenen Patienten mit	Kontinuierlich:	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹	<p><i>Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</i></p> <p><i>-einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</i></p> <p><i>-einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</i></p> <p><i>Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“</i></p>	1x täglich	
Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigenpen (AstraZeneca 2015b) ²	<p><i>"Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin • Sulfonylharnstoff • Thiazolidindionen • Metformin und Sulfonylharnstoff • Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte."</i></p>	Kontinuierlich: 1x wöchentlich	52
Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigenpen (AstraZeneca 2015c) ²	<p><i>"BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit – Metformin – Sulfonylharnstoffen – Thiazolidindionen – Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat – Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle</i></p>	Kontinuierlich: 2x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	<i>nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben."</i>		
Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)	<i>"Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren."</i>	Kontinuierlich: 1x täglich	365
Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	<i>"Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann."</i>	Kontinuierlich: 1x wöchentlich	52
Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)	<i>"Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert."</i>	Kontinuierlich: 1x wöchentlich	52
Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	<i>„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</i>	Kontinuierlich: 1-2x täglich	365
Metformin Glucophage® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014) ¹	<i>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende</i>	Kontinuierlich: 2-3x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	<p><i>Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</i></p> <p><i>Bei Erwachsenen kann Glucose in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.“</i></p>		
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Zu bewertendes Arzneimittel: B1			
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015)¹</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Glimepirid Amaryl® 1 mg / 2 mg / 3 mg / 4 mg / 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a)¹</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p> <p>+</p> <p>Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtablette (AstraZeneca 2015d)</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg /</p>	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
(Novo Nordisk 2015b)			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: B2			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Zur besseren Lesbarkeit erfolgt die Angabe der Therapie auf Wirkstoffebene. Zu den in Indikation B1 bzw. B2 therapeutischen Kombinationsmöglichkeiten siehe Tabelle 3- M ¹ 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-L vollständig dargestellt. ² Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werden diese getrennt aufgeführt.			
<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>			

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	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ 	365	<p>2x 5 mg/850 mg oder 2x 5 mg/1.000 mg oder 2x 12,5 mg/850 mg oder 2x 12,5 mg/1.000 mg</p>	<p>Verbrauch pro Tag*Tage: $2 \times 5 \text{ mg}/850 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg}/620.500 \text{ mg}$ oder $2 \times 5 \text{ mg}/1.000 \text{ mg} \times 365 = 3.650 \text{ mg}/730.000 \text{ mg}$ oder $2 \times 12,5 \text{ mg}/850 \text{ mg} \times 365 = 9.125 \text{ mg}/620.500 \text{ mg}$ oder $2 \times 12,5 \text{ mg}/1.000 \text{ mg} \times 365 = 9.125 \text{ mg}/730.000 \text{ mg}$</p> <p>Spanne: 3.650 mg/620.500 mg bis 9.125 mg/730.000 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	„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 1x 1,75 mg oder 1x 3,5 mg oder 1x 1,75 mg + 1x 3,5 mg oder 2x 3,5 mg oder 1x 1,75 mg + 2x 3,5 mg oder 3x 3,5 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 1x (0,5x 3,5 mg) x365= 638,75 mg oder 1x1,75 mg x365= 638,75 mg oder 1x3,5 mg x365= 1.277,50 mg oder (1x 1,75 mg+1x 3,5 mg) x365= 1.916,25 mg oder 2x3,5 mg x365 = 2.555 mg oder (1x1,75 mg+2x3,5 mg) x365= 3.193,75 mg oder 3x3,5 mg x365 = 3.832,50 mg Spanne: 638,75 mg–3.832,50 mg
Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a) ¹	„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“	365	1x 1 mg oder 1x 2 mg oder 1x 3 mg oder 1x 4 mg oder 1x 6 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 1x 1 mg x 365 = 365 mg oder 1x 2 mg x 365 = 730 mg oder 1x 3 mg x 365 = 1.095 mg oder 1x 4 mg x 365 = 1.460 mg oder 1x 6 mg x 365 = 2.190 mg Spanne: 365 mg-2.190 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtablette (AstraZeneca 2015d)	<i>"Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert."</i>	365	1x (2x 2,5 mg) oder 1x 5 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 1x (2x 2,5 mg) x 365 = 1.825 mg oder 1x 5 mg x 365 = 1.825 mg Verbrauch: 1.825 mg
Sitagliptin Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹	<i>„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: -einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. -einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zu-</i>	365	1x (4x 25 mg) oder 1x (2x 50 mg) oder 1x 100 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 1x (4x 25 mg) x 365 = 36.500 mg oder 1x (2x 50 mg) x 365 = 36.500 mg oder 1x 100 mg x 365 = 36.500 mg Verbrauch: 36.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
	<i>sätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“</i>			
Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²	<i>“Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin • Sulfonylharnstoff • Thiazolidindionen • Metformin und Sulfonylharnstoff • Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.“</i>	52	1x 2 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 1x 2 mg x52 = 104 mg Verbrauch: 104 mg
Exenatide BYETTA® 5 µg / 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	<i>“BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit – Metformin – Sulfonylharnstoffen – Thiazolidindionen – Metformin und einem Sulfonylharnstoff- Präparat – Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist</i>	365	2x 5 µg oder 2x 10 µg	Verbrauch pro Tag*Tage: 2x 5 µg x 365 = 3.650 µg oder 2x 10 µg x 365 = 7.300 µg Spanne: 3.650 µg – 7.300 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
	<i>ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben."</i>			
Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)	<i>"Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren."</i>	365	1x 1,2 mg oder 1x 1,8 mg	Verbrauch pro Tag* Tage: 1x 1,2 mg x 365 = 438 mg oder 1x 1,8 mg x 365 = 657 mg Spanne: 438 mg – 657 mg
Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	<i>"Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann."</i>	52	1x (2x 0,75 mg) oder 1x 1,5 mg (Dosierung bei Kombinationstherapie)	Verbrauch pro Tag * Tage: 1x (2x 0,75 mg) x 52 = 78,00 mg oder 1x 1,5 mg x 52 = 78,00 mg Verbrauch: 78,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)	<i>"Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert."</i>	52	1x 30 mg oder 1x 50 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 1x 30 mg x 52 = 1.560 mg oder 1x 50 mg x 52 = 2.600 mg Spanne: 1.560 mg – 2.600 mg
Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	<i>„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</i>	365	0,5 IU/kg bis 1,0 IU/kg	Verbrauch pro Tag*Tage: 0,5 x 76,3 kg* x 365 = 13.924,75 IU bis 1,0 x 76,3 kg* x 365 = 27.849,5 IU Spanne: 13.924,75 IU – 27.849,5 IU
Metformin Glucophage® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014) ¹	<i>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.“</i>	365	2x 500 mg oder 2x 850 mg oder 2x 1.000 mg oder 3x 500 mg oder 3x 850 mg oder 3x 1.000 mg	Verbrauch pro Tag*Tage: 2x 500 mg x 365 = 365 g oder 2x 850 mg x 365 = 620,50 g oder 2x 1.000 mg x 365 = 730 g oder 3x 500 mg x 365 = 574,50 g oder 3x 850 mg x 365 = 930,75 g oder 3x 1.000 mg x 365 = 1.095 g Spanne: 365 g – 1.095 g
Zur besseren Lesbarkeit erfolgt die Angabe der Therapie auf Wirkstoffebene. Zu den in Indikation B1 bzw. B2 therapeutischen Kombinationsmöglichkeiten siehe Tabelle 3- M				
¹ 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-L vollständig dargestellt.				
² Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werden diese				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
getrennt aufgeführt.				
* Für das Körpergewicht wird entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg ausgegangen (Statistisches Bundesamt 2013).				
<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 Dosis von Empagliflozin/Metformin beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte (EMA 2015).

Für Metformin gilt eine Tagesdosis von 1.000 bis 3.000 mg pro Tag gemäß der Fachinformation (Merck 2014) Für Glibenclamid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 1,75 mg bis 10,5 mg pro Tag gegeben (Sanofi 2015). Für Glimperid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 1,0 mg bis 6,0 mg pro Tag gegeben (Sanofi 2013a). Für Saxagliptin wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation 5,0 mg pro Tag gegeben (AstraZeneca 2015d). Für Sitagliptin wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 100,0 mg pro Tag gegeben (MSD Sharp & Dohme 2015). Für Exenatide (Bydureon®) wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 2,0 mg pro Woche gegeben (AstraZeneca 2015b). Für Exenatide (BYETTA®) wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 10 µg – 20 µg pro Tag gegeben (AstraZeneca 2015c). Für Liraglutid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 1,2 mg bis 1,8 mg pro Tag gegeben (Novo Nordisk 2015b). Für Dulaglutid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation in der Kombinationstherapie von 1,5 mg pro Woche gegeben (Lilly 2014). Für Albiglutid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von 30 mg bis 50 mg pro Woche gegeben (GlaxoSmithKline 2014). Aus diesen Angaben ergeben sich die folgenden Jahresdurchschnittsverbräuche:

- Empagliflozin/Metformin
Dosierungsempfehlung pro Tag: 10 mg/1.700 mg – 25 mg/2.000 mg (EMA 2015)
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 10 mg/1.700 mg × 365 Behandlungstage = 3.650 mg/620.500 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 25 mg/2.000 mg × 365 Behandlungstage = 9.125 mg/730.000 mg
- Metformin (Merck 2014)
Dosierungsempfehlung pro Tag: 1.000 mg – 3.000 mg (entsprechend 1,7 g – 3,0 g)
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 1,0 g × 365 Behandlungstage = 365,0 g
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 3,0 mg × 365 Behandlungstage = 1.095,00 g
- Glibenclamid (Sanofi 2015)
Dosierungsempfehlung pro Tag: 1,75 mg – 10,5 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 1,75 mg × 365 Behandlungstage = 638,75 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 10,5 mg × 365 Behandlungstage = 3.832,5 mg
- Glimpirid (Sanofi 2013a) Dosierungsempfehlung pro Tag: 1 mg – 6 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 1 mg × 365 Behandlungstage = 365,00 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 6 mg × 365 Behandlungstage = 2.190,00 mg
- Saxagliptin (AstraZeneca 2015d)
Dosierungsempfehlung pro Tag: 5 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch: 5 mg × 365 Behandlungstage = 1.825 mg
- Sitagliptin (MSD Sharp & Dohme 2015) Dosierungsempfehlung pro Tag: 100 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch: 100 mg × 365 Behandlungstage = 36.500 mg
- Exenatide (Bydureon[®]) (AstraZeneca 2015a)
Dosierungsempfehlung pro Woche: 2 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch: 2 mg × 52 Behandlungstage = 104 mg
- Exenatide (BYETTA[®]) (AstraZeneca 2015c)
Dosierungsempfehlung pro Tag: 10 µg – 20 µg
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 10 µg × 365 Behandlungstage = 3.650 µg
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 20 µg × 365 Behandlungstage = 7.300 µg
- Liraglutid (Novo Nordisk 2015b) Dosierungsempfehlung pro Tag: 1,2 mg – 1,8 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 1,2 mg × 365 Behandlungstage = 438 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 1,8 mg × 365 Behandlungstage = 657 mg
- Dulaglutid (Lilly 2014)
Dosierungsempfehlung pro Woche (in der Kombinationstherapie): 1,5 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch: 1,5 mg × 52 Behandlungstage = 78,00 mg
- Albiglutid (GlaxoSmithKline 2014)
Dosierungsempfehlung pro Woche: 30 mg – 50 mg
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 30 mg × 52 Behandlungstage = 1.560 mg

Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $50 \text{ mg} \times 52 \text{ Behandlungstage} = 2.600 \text{ mg}$

Humaninsulin kommt in der Indikation B sowohl bei der Zielpopulation als auch der Vergleichstherapie zum Einsatz, wenn Metformin gemäß der Fachinformation nicht geeignet ist (G-BA 2013).

Humaninsulin ist in den Wirkstärken 40 International Units (IU) und 100 IU pro 100 ml erhältlich. Die Angaben zum Dosierschema für Humaninsulin sind in den Fachinformationen unterschiedlich. Dem Arzt wird empfohlen, die Dosierung entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festzusetzen (Berlin-Chemie 2015a). Andere Fachinformationen geben den durchschnittlichen Bedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 IU bis 1,0 IU pro kg Körpergewicht und Tag an (Sanofi 2013c, 2013d, 2013e, 2013f, 2013g, 2013h, 2013h, 2013i, 2013j, 2013k, 2013l, 2013m, 2013n).

Im Folgenden wird von einem individuellen Insulinbedarf zwischen 0,5 und 1,0 Internationalen Einheiten/kg/Tag ausgegangen (Novo Nordisk 2014b).

Für das Körpergewicht wird entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg ausgegangen (Statistisches Bundesamt 2013).

Aus diesen Angaben ergibt sich folgender Jahresverbrauch für Insulin:

- Humaninsulin (Lilly Deutschland 2015)
Dosierungsempfehlung pro Tag: 0,5 – 1,0 IU/kg
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $0,5 \times 76,3 \times 365 \text{ Behandlungstage}$
=13.924,75 IU

Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $1,0 \times 76,3 \times 365 \text{ Behandlungstage}$
=27.849,5 IU

Die CHOICE (Changes to Treatment and Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Initiating Injectable Therapy)-Studie untersuchte mit Insulin behandelte Diabetiker und fand bei diesen ein Durchschnittsgewicht von 89 kg (Reaney et al. 2012). Die Daten aus der INSTIGATE (Insulin Titration – Gaining an Understanding of the Burden of Type 2 Diabetes in Europe)-Studie zeigen einen Insulinbedarf von bereits 62,2 IU pro Tag nach 6 Monaten bei Patienten mit interventionsbedürftiger Stoffwechsellage und Adipositas (Liebl et al. 2008). Insofern ist davon auszugehen, dass das Gewicht der Mehrheit der Diabetiker deutlich über 76,3 kg liegt und somit die tatsächlich benötigte Humaninsulindosis größer ist, als in den Berechnungen für Tabelle 3-5 angenommen.

Für die Identifizierung der zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgröße und zur weiteren Berechnung der Jahrestherapiekosten wird folgend jedoch auf die oben dargestellten Informationen und Berechnungen bezogen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Empagliflozin/Metformin		
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183713)	75,09 € (5 mg/850 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183736)	224,65 € (5 mg/850 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183759)	75,09 € (5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183765)	224,65 € (5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183788)	75,09 € (12,5 mg/850 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183794)	224,65 € (12,5 mg/850 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183819)	75,09 € (12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeringer Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183825)	224,65 € (12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Glibenclamid		
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,	11,73 € (3,5 mg Tabletten, 30 Stück)	9,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
PZN 7493081)	FB: 11,98 €	
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 €
Glimepirid		
1A Pharma (Glimepirid – 1A Pharma® 1 mg Tabletten, PZN 4537642) ALIUD PHARMA (Glimepirid AL 1 mg Tabletten, PZN 69150)	11,22 € (1 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,65 €	9,45 €
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	27,14 €	25,37 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tabletten, PZN 2512365)	(3 mg Tabletten, 112 Stück) FB: 27,14 €	
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 Heumann 4 mg Tabletten, PZN 5886675)	18,03 € (4 mg Tabletten, 60 Stück) FB: 21,21 €	16,26 €
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 €
Saxagliptin		
AstraZeneca (Onglyza® 2,5 mg	49,35 €	45,46 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Filmtabletten, PZN 1754072)	(2,5 mg Tabletten, 28 Stück)	
AstraZeneca (Onglyza® 2,5 mg Filmtabletten, PZN 1774821)	145,28 € (2,5 mg Tabletten, 98 Stück)	136,08 €
AstraZeneca (Onglyza® 5 mg Filmtabletten, PZN 1753693)	49,35 € (5 mg Tabletten, 28 Stück)	45,46 €
AstraZeneca (Onglyza® 5 mg Filmtabletten, PZN 1753799)	145,28 € (5 mg Tabletten, 98 Stück)	136,08 €
Sitagliptin		
Berlin-Chemie (Xelevia®, 25 mg Filmtabletten, PZN 9517673) MSD Sharp & Dohme (Januvia®, 25 mg Filmtabletten, PZN 814636)	21,41 € (25 mg Tabletten, 28 Stück)	19,64 €
Berlin-Chemie (Xelevia®, 25 mg Filmtabletten, PZN 9517696) MSD Sharp & Dohme (Januvia®, 25 mg Filmtabletten, PZN 814642)	47,46 € (25 mg Tabletten, 98 Stück)	45,69 €
Berlin-Chemie (Xelevia®, 50 mg Filmtabletten, PZN 9517710) MSD Sharp & Dohme (Januvia®, 50 mg Filmtabletten, PZN 814665)	31,83 € (50 mg Tabletten, 28 Stück)	30,06 €
Berlin-Chemie (Xelevia®, 50 mg Filmtabletten, PZN 9517727) MSD Sharp & Dohme (Januvia®, 50 mg Filmtabletten, PZN 814671)	83,94 € (50 mg Tabletten, 98 Stück)	82,17 €
Berlin-Chemie (Xelevia®, 100 mg Filmtabletten, PZN 4260525) MSD Sharp & Dohme (Januvia®, 100 mg Filmtabletten, PZN 814748)	52,67 € (100 mg Tabletten, 28 Stück)	50,90 €
Berlin-Chemie (Xelevia®, 100 mg Filmtabletten, PZN 4260531) MSD Sharp & Dohme (Januvia®, 100 mg Filmtabletten, PZN 817103)	156,89 € (100 mg Tabletten, 98 Stück)	155,12 €
Exenatide		
AstraZeneca (Bydureon® 2 mg Fertigspritzen, PZN 10740258)	126,04 € (2 mg Fertigspritzen, 4 Stück)	117,90 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
AstraZeneca (Bydureon® 2 mg Fertigspritzen, PZN 10740270)	356,14 € (2 mg Fertigspritzen, 12 Stück)	335,26 €
AstraZeneca (Bydureon® 2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, PZN 7749876)	126,04 € (2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 4 Stück)	117,90 €
AstraZeneca (Bydureon® 2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel PZN 7749882)	356,14 € (2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 12 Stück)	335,26 €
AstraZeneca (BYETTA® 5 µg Injektionslösung PZN 837270)	122,88 € (0,3 mg Injektionslösung, 1 Stück)	114,91 €
AstraZeneca (BYETTA® 10 µg Injektionslösung PZN 839027)	122,88 € (0,6 mg Injektionslösung, 1 Stück)	114,91 €
AstraZeneca (BYETTA® 10 µg Injektionslösung PZN 839139)	346,66 € (0,6 mg Injektionslösung, 3 Stück)	326,30 €
Liraglutid		
Novo Nordisk (Victoza®, 18 mg Fertigspritzen, PZN 3277630)	122,92 € (18 mg Fertigspritzen, 2 Stück)	114,95 €
Novo Nordisk (Victoza®, 18 mg Fertigspritzen, PZN 3277653)	290,81 € (18 mg Fertigspritzen, 5 Stück)	273,55 €
Novo Nordisk (Victoza®, 18 mg Fertigspritzen, PZN 3277707)	570,64 € (18 mg Fertigspritzen, 10 Stück)	537,88 €
Dulaglutid		
Lilly Deutschland (Trulicity®, 0,75 mg Injektionslösung in einem Fertipen, PZN 10921563)	167,77 € (0,75 mg Injektionslösung in einem Fertipen, 4 Stück)	157,32 €
Lilly Deutschland (Trulicity®, 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertipen, PZN 10921534)	167,77 € (1,5 mg Injektionslösung in einem Fertipen, 4 Stück)	157,32 €
Lilly Deutschland (Trulicity®, 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertipen, PZN 10921557)	481,31 € (1,5 mg Injektionslösung in einem Fertipen, 12 Stück)	453,50 €
Albiglutid		
GlaxoSmithKlein (Eperzan® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, PZN 10530928)	126,04 € (30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Stück)	117,90 €
GlaxoSmithKlein (Eperzan® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,	356,14 € (30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung,	335,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Injektionslösung, PZN 10984500)	12 Stück)	
GlaxoSmithKlein (Eperzan® 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, PZN 10530934)	126,04 € (50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Stück)	117,90 €
GlaxoSmithKlein (Eperzan® 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, PZN 10984517)	356,14 € (50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Stück)	335,26 €
Metformin		
Infectopharm (Metfoliquid GeriaSan 500 mg/5 ml, 100 ml Lösung zum Einnehmen, PZN 10168999)	26,03 € (500 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen, 1 Stück)	23,43 €
Infectopharm (Metfoliquid GeriaSan 500 mg/5 ml, 150 ml Lösung zum Einnehmen, PZN 10169036)	73,74 € (500 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen, 4 Stück)	68,50 €
Bluefish Pharmaceuticals (Metformin Bluefish 500 mg Filmtabletten, PZN 5116204)	11,36 € (500 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,60 €	9,59 €
Bluefish Pharmaceuticals (Metformin Bluefish 500 mg Filmtabletten, PZN 5116210)	12,77 € (500 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 14,11 €	11,00 €
axcount Generika (Metformin 500mg Filmtabletten, PZN 3313308) Zentiva Pharma (Metformin Lich® 500 mg Filmtabletten, PZN 8839104)	14,53 € (500 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 16,18 €	12,76 €
Bluefish Pharmaceuticals (Metformin Bluefish 850 mg Filmtabletten, PZN 5116227)	11,47 € (850 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,79 €	9,70€
Bluefish Pharmaceuticals (Metformin Bluefish 850 mg Filmtabletten, PZN 5116291)	13,52 € (850 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 15,26 €	11,75 €
axcount Generika (Metformin 850 mg Filmtabletten, PZN 3313314) Zentiva Pharma (Metformin Lich® 850 mg Filmtabletten, PZN 8839127)	15,87 € (850 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 18,05 €	14,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Bluefish Pharmaceuticals (Metformin Bluefish 1.000 mg Filmtabletten, PZN 5116316)	11,52 € (1.000 mg Tabletten, 30 Stück) FB: 11,85 €	9,75 €
Bluefish Pharmaceuticals (Metformin Bluefish 1.000 mg, Filmtabletten, PZN 5116339)	14,15 € (1.000 mg Tabletten, 120 Stück) FB: 15,71 €	12,38 €
axcount Generika (Metformin 1.000 mg Filmtabletten, PZN 3313320) Zentiva Pharma (Metformin Lich® 1.000 mg Filmtabletten, PZN 8839133)	16,31 € (1.000 mg Tabletten, 180 Stück) FB: 18,78 €	14,54 €
Humaninsulin		
Sanofi (Insuman® Rapid, 40 IU/ml Injektionslösung, 10 ml Durchstechflasche, PZN 8923069)	59,52 € (400 IU Durchstechflasche, 5 Stück) FB: 59,52 €	57,75 €
Sanofi-Av (Insuman® Infusat, 100 IU/ml Injektionslösung, 10 ml Durchstechflasche, PZN 8923075)	118,08 € (1.000 IU Durchstechflasche, 3 Stück)	110,38 €
Lilly Deutschland (Huminsulin® Normal 100 IU/ml Injektionslösung, 10 ml Durchstechflasche, PZN 2526396)	139,21 € (1.000 IU Durchstechflasche, 5 Stück) FB: 139,21 €	127,30 €
Lilly Deutschland (Huminsulin® Normal, 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Fertigspritze KwikPen, PZN 6922054)	51,50 € (300 IU Fertigspritzen, 5 Stück) FB: 51,50 €	48,37 €
Lilly Deutschland (Huminsulin® Normal, 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Fertigspritze KwikPen, PZN 6922060)	89,64 € (300 IU Fertigspritzen, 10 Stück) FB: 89,64 €	86,32 €
Berlin-Chemie (Berlinsulin® Normal, 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Patrone, PZN 7221224) Lilly Deutschland (Huminsulin® Normal 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Patrone, PZN 7273623)	51,50 € (300 IU Patrone, 5 Stück) FB: 51,50 €	47,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Berlin-Chemie (Berlinsulin [®] Normal, 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Patrone, PZN 7221230) Lilly Deutschland (Huminsulin [®] Normal 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Patrone, PZN 7273646)	89,64 € (300 IU Patrone, 10 Stück) FB: 89,64 €	81,65 €
Sanofi (Insuman [®] Basal, 40 IU/ml Injektionssuspension, 10 ml Durchstechflasche, PZN 8922880)	58,69 € (400 IU Durchstechflasche, 5 Stück) FB: 58,69 €	56,92 €
Lilly Deutschland (Huminsulin [®] Basal (NPH), 100 IU/ml Injektionssuspension, 10 ml Durchstechflasche, PZN 2526491)	137,97 € (1.000 IU Durchstechflasche, 5 Stück) FB: 137,97 €	126,16 €
Lilly Deutschland (Huminsulin [®] Basal (NPH), 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Fertigspritze KwikPen, PZN 6922108)	52,04 € (300 IU Fertigspritzen, 5 Stück) FB: 52,04 €	48,49 €
Lilly Deutschland (Huminsulin [®] Basal (NPH), 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Fertigspritze KwikPen, PZN 6922114)	89,64 € (300 IU Fertigspritzen, 10 Stück) FB: 89,64 €	86,32 €
Berlin-Chemie (Berlinsulin [®] Basal, 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7221247) Lilly Deutschland (Huminsulin [®] Basal (NPH), 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7273652)	52,04 € (300 IU Patrone, 5 Stück) FB: 52,04 €	47,50 €
Berlin-Chemie (Berlinsulin [®] Basal, 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7221253) Lilly Deutschland (Huminsulin [®] Basal (NPH), 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7273669)	89,64 € (300 IU Patrone, 10 Stück) FB: 89,64 €	81,65 €
Sanofi (Insuman [®] Comb 25, 40 IU/ml Injektionslösung, 10 ml Durchstechflasche,	59,52 € (400 IU Durchstechflasche, 5 Stück) FB: 59,52 €	57,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
PZN 8922963)		
Lilly Deutschland (Huminsulin® Profil III, 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Fertigspritze KwikPen, PZN 6922137)	52,11 € (300 IU Fertigspritzen, 5 Stück) FB: 52,11 €	48,50 €
Lilly Deutschland (Huminsulin® Profil III, 100 IU/ml Injektionslösung, 3 ml Fertigspritze KwikPen, PZN 6922143)	89,64 € (300 IU Fertigspritzen, 10 Stück) FB: 89,64 €	86,32 €
Berlin-Chemie (Berlinsulin® 30/70, 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7221313) Lilly Deutschland (Huminsulin® Profil III 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7273712)	52,11 € (300 IU Patrone, 5 Stück) FB: 52,11 €	47,51 €
Berlin-Chemie (Berlinsulin® 30/70, 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7221336) Lilly Deutschland (Huminsulin® Profil III 100 IU/ml Injektionssuspension, 3 ml Patrone, PZN 7273729)	89,64 € (300 IU Patrone, 10 Stück) FB: 89,64 €	81,65 €
Quelle: Preis und Produktstand 01.12.2015 (Lauer-Fischer 2015a); Synjardy® wird erst ab 01.03.2016 in der Lauer-Taxe gelistet sein		

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

Zur Darstellung der Kosten von Empagliflozin/Metformin 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 Metformin, Glibenclamid, Glimperid, Saxagliptin, Sitagliptin, Exenatide (Bydureon®), Exenatide (BYETTA®), Liraglutid, Dulaglutid, Albiglutid und Humaninsulin wurde ausgehend von den Festbeträgen bzw. den in der Lauer-Taxe 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) (Lauer-Fischer 2015a) 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 Synjardy® fallen nach § 130a SGB V gesetzliche Herstellerabschläge in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ohne Mehrwertsteuer) an.

Zusätzlich wurden, wie in Tabelle 3- N 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- N: Berechnung der GKV-Kosten auf Festbetragsniveau

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten
Empagliflozin/Metformin	5 mg/850 mg	200 Stück	-	211,05 €
	5 mg/1.000 mg	200 Stück	-	211,05 €
	12,5 mg/850 mg	200 Stück	-	211,05 €
	12,5 mg/1.000 mg	200 Stück	-	211,05 €
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 €
Saxagliptin	2,5 mg	98 Stück	-	136,08 €
	5 mg	98 Stück	-	136,08 €
Sitagliptin	25 mg	98 Stück	-	45,69 €
	50 mg	98 Stück	-	82,17 €
	100 mg	98 Stück	-	155,12 €
Exenatide Fertigspritzen	2 mg	12 Stück	-	335,26 €
Exenatide Injektionslösung	0,3 mg	1 Stück	-	114,91 €
	0,6 mg	3 Stück	-	326,30 €
Liraglutid	18 mg/3 ml	10 Stück	-	537,88 €
Dulaglutid	0,75 mg	4 Stück	-	157,32 €
	1,5 mg	12 Stück	-	453,50 €
Albiglutid	30 mg	12 Stück	-	335,26 €
	50 mg	12 Stück	-	335,26 €
Metformin	500 mg	180 Stück	16,18 €	14,00 €
	850 mg	180 Stück	18,05 €	15,72 €
	1.000 mg	180 Stück	18,78 €	16,39 €
Humaninsulin (normal) Durchstechflasche	400 IU/10 ml	5 Stück	59,52 €	53,15 €
	1.000 IU/10 ml	5 Stück	139,21 €	127,30 €
Humaninsulin (normal) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (normal) Patronen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (basal) Durchstechflasche	400 IU/10 ml	5 Stück	58,69 €	53,91 €
	1.000 IU/10 ml	5 Stück	137,97 €	126,16 €
Humaninsulin (basal) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (basal) Patronen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €

Humaninsulin (kombiniert) Durchstechflasche	400 IU/10 ml	5 Stück	59,52 €	53,15 €
Humaninsulin (kombiniert) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (kombiniert) Patronen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Quelle: (GKV-Spitzenverband 2015; Lauer-Fischer 2015a); Synjardy® wird erst ab 01.03.2016 in der Lauer-Taxe gelistet sein				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß der Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ 	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	<p>Im ersten Jahr: (einmal vor Therapieeinleitung + jährliche Messung)</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: pro Jahr</p>	<p>2</p> <p>1</p>
Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	„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 2013a) ¹	„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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	Einmal pro Quartal	4
		Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	Einmal pro Quartal	4
Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)	„Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	Einmal pro Quartal	4
Sitagliptin Januvia® 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹	„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: -einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. -einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine	Keine zusätzlichen Leistungen notwendig		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	<i>stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</i> “			
Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²	<i>“Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin • Sulfonylharnstoff • Thiazolidindionen • Metformin und Sulfonylharnstoff • Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.”</i>	Keine zusätzlichen Leistungen notwendig		
Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	<i>“BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit – Metformin – Sulfonylharnstoffen – Thiazolidindionen – Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat – Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.”</i>	Einmalnadeln	Zweimal pro Tag	730 Stück

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)	<i>"Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren."</i>	Einmalnadeln	Einmal pro Tag	365
Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	<i>"Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann."</i>	Keine zusätzlichen Leistungen notwendig		
Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)	<i>"Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert."</i>	Keine zusätzlichen Leistungen notwendig		
Metformin Glucophage® 500 mg / 850 mg / 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014) ¹	<i>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Monotherapie oder in Kombi-</i>	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	Einmal pro Quartal	4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	<i>nation mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.“</i>			
Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	<i>„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</i>	Blutzuckerteststreifen	Ein- bis dreimal pro Tag	365-1.095 Stück
		Lanzetten	Ein- bis dreimal pro Tag	365-1.095 Stück
		Einmalnadeln	Ein- bis zweimal pro Tag	365-730 Stück
		Blutzuckermessgerät	Einmal-Beschaffung	1 Stück
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Zu bewertendes Arzneimittel: B1				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tabletten (Sanofi 2013a) ¹				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtablette (AstraZeneca 2015d)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
(EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: B2				
Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
<p>Zur besseren Lesbarkeit erfolgt die Angabe der Therapie auf Wirkstoffebene. Zu den in Indikation B1 bzw. B2 therapeutischen Kombinationsmöglichkeiten siehe Tabelle 3- M</p> <p>¹Stellvertretend 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-L vollständig dargestellt.</p> <p>²Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werden diese getrennt aufgeführt.</p>				

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, die zur Kombination vorgesehenen Antidiabetika und der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (AstraZeneca 2015b, 2015c, 2015d; EMA 2015; GlaxoSmithKline 2014; Lilly 2014; Lilly Deutschland 2015; Merck 2014; MSD Sharp & Dohme 2015; Novo Nordisk 2015b; Sanofi 2013a, 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 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).

Empagliflozin/Metformin

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin/Metformin wird über die Nieren ausgeschieden. Deshalb sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden:

- Mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;
- Mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normwerts und bei älteren Personen.

Somit ergibt sich bei einer Therapie mit Empagliflozin/Metformin eine einmal jährliche Kontrolle der Nierenfunktion (EMA 2015).

Metformin und Saxagliptin

Bei der Anwendung von Metformin und Saxagliptin ist gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich (AstraZeneca 2015d; Merck 2014). Es wurde angenommen, dass die Überwachung der Nierenfunktion einmal pro Quartal anfällt, d.h. viermal pro Jahr.

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimepirid)

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

Für beide Sulfonylharnstoffe sind laut den Fachinformationen Plasmaglukosemessungen erforderlich (Sanofi 2013a, 2015). Bei einer Therapie mit Glibenclamid sind hierzu laut Fachinformation zusätzlich Blutfett-Bestimmungen erforderlich (Sanofi 2015).

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

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.

Exenatide BYETTA[®] und Liraglutid

Für die Behandlung mit BYETTA[®] und Liraglutid ist laut Fachinformation eine zusätzliche Beschaffung von Injektionsnadeln notwendig (AstraZeneca 2015c; Novo Nordisk 2015b).

Für den BYETTA-Pen eignen sich Nadeln der Firma Becton-Dickinson (AstraZeneca 2015c).

Die Victoza-Pens können mit NovoFine[®] oder NovoTwist[®] Einweg-Nadeln verwendet werden (Novo Nordisk 2015b).

Sitagliptin, Exenatide Bydureon[®], Dulaglutid und Albiglutid

Für die Behandlung mit Sitagliptin, Exenatide Bydureon[®], Dulaglutid und Albiglutid in der Kombinationstherapie sind laut Fachinformation keine (über die notwendigen Leistungen durch die Metformintherapie bestimmten Leistungen) notwendig (AstraZeneca 2015b; GlaxoSmithKline 2014; Lilly 2014; MSD Sharp & Dohme 2015).

Humaninsulin

Bei einer Therapie mit Humaninsulin sollen Nadeln zu Applikation gemäß der Fachinformation nicht wiederverwendet werden. In den Fachinformationen ist gefordert, dass Injektionsspritzen keine anderen Arzneimittel oder Arzneimittelreste enthalten dürfen. Außerdem wird empfohlen, die Nadeln bzw. Einwegspritzen nicht wiederzuverwenden. Nach jeder Injektion sind die Einwegspritzen/Nadeln zu entsorgen (Lilly Deutschland 2015). Gemäß des G-BA Beschlusses vom 23.01.2014 zu Therapiekosten bei einer Humaninsulintherapie fallen ein- bis zweimal täglich zusätzlich noch die Kosten für Nadeln zur Applikation des Humaninsulins an (G-BA 2014).

Zur Kontrolle der Plasmaglukose werden die Blutglukosemessungen in der Regel durch den Patienten selbst durchgeführt (Matthaei et al. 2009). Dabei sollte die Frequenz der Plasmaglukoseselbstmessungen ausreichend sein, um das individuelle Stoffwechselziel zu erreichen. Gemäß des G-BA-Beschlusses vom 23.01.2014 zu Therapiekosten bei einer Humaninsulintherapie wurde eine ein- bis dreimal tägliche Messung zu Grunde gelegt (G-BA 2014).

Tabelle 3-O: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten pro Patient bei einer Insulintherapie

Bezeichnung	Kosten Packung	/ Packungs- größe	Anzahl / Tag	Verbrauch Jahr	/ Kosten/Jahr
Blutzuckerteststreifen	12,00 €	50	1-3	365-1.095	87,60 €- 262,80 €
Lanzetten	3,80 €	200	1-3	365-1.095	6,94 €-20,80 €
Einmalnadeln	22,80 €	100	1-2	365-730	83,22 €-166,44 €

Quelle: Darstellung gemäß G-BA Beschluss (G-BA 2014)

Die GKV-Leistungen wurden anhand des Leistungs- und Preisverzeichnis nach § 127 SGB V der Primärkrankenkassen Hessen berechnet (Primärkrankenkassen in Hessen 2015)

Zur Berechnung der Blutzuckermessgeräte wurde der Apothekenverkaufspreis (inkl. Mehrwertsteuer) anhand der Lauertaxe ermittelt. Dieser beträgt je nach Blutzucker-Messsystem zwischen 9,90 € und 279,00 € (Stand Lauertaxe 01.12.2015).

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 €
Einmalnadeln NovoFine für Victoza® (100 Stk., 26,18 € Packung) ¹	0,26 €
Einmalnadeln Microfine für BYETTA® (100 Stk., 28,80 € Packung) ¹	0,29 €
Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin (Einmalnadeln/Packung = 100 Stk., 22,80 € Packung) ¹	0,23 €
Plasmaglukosemessung: Teststreifen (Teststreifen/Packung = 50 St., 12,00 € Packung) ^a	0,24 €
Plasmaglukosemessung: Lanzetten (Lanzetten/Packung = 200 St., 3,80 € Packung) ^a	0,02 €
Leberfunktionstests*	5,25 €
Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068)	0,25 €
Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer 32058)	0,25 €
Gamma-GT (EBM-Ziffer 32071)	0,25 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
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 €
Blutzuckermessung*	4,25 €
Glukose (EBM-Ziffer 32057)	0,25 €
HbA1c (EBM-Ziffer 32094)	4,00 €
Kontrolle von Blutfettwerten*	0,50 €
Cholesterin (EBM-Ziffer 32060)	0,25 €
Triglyzeride (EBM-Ziffer 32063)	0,25 €
Kontrolle des Blutbildes*	0,50 €
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)	
¹ Berechnet nach Hilfsmittelversorgungsvertrag nach § 127 Abs. 2 SGB V zwischen Bayerischer Apothekerverband e.V. (Bayerischer Apothekerverband e.V. und AOK Bayern 2015), Apothekeneinkaufspreise aus Lauer-Taxe (Lauer-Fischer 2015b, 2015c)	
^a Gemäß G-BA Beschluss vom 23.01.2014 (G-BA 2014)	

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 und der Insulinapplikation und Plasmaglukosekontrolle ergeben. Die einzelnen GKV-Leistungen setzen sich aus den EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffern und den dazugehörigen Kosten aus dem EBM-Katalog zusammen (KBV 2015). Die Kosten für die Insulinapplikation (Einmalnadeln, Teststreifen und Lanzetten) wurden in Anlehnung an den G-BA Beschluss vom 23.01.2014 entnommen und die Kosten pro Einheit berechnet (G-BA 2014).

Die Kontrolle der Nierenfunktion, die bei einer Therapie mit Empagliflozin, Metformin oder Saxagliptin notwendig sind, erfolgen mittels Kreatininmessung (EBM Ziffer 32066). Die Kosten pro Kontrolluntersuchung belaufen sich auch 0,25 €

Diese ist für eine Therapie mit Empagliflozin/Metformin im ersten Behandlungsjahr zweimal und ab dem zweiten Behandlungsjahr nur noch einmal jährlich durchzuführen. So kommt es bei einer Empagliflozin/Metformin Therapie zu Kosten von 0,50 € im ersten Jahr und 0,25 €

in den Folgejahren. Für Metformin und Saxagliptin muss die Kreatininmessung einmal pro Quartal erfolgen, das entspricht zusätzlichen GKV-Kosten von 1,00 € pro Patient pro Jahr. 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 € pro Patient pro Jahr (pro Jahr 4x Blutzuckermessung à 4,25 €+ pro Jahr 4x Kontrolle der Blutfettwerte à 0,50 €).

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

Für Exenatide (BYETTA®) entstehen zusätzliche Kosten durch Einmalnadeln zweimal täglich (2x 0,29 €), d.h. 210,24 € pro Patient pro Jahr.

Für Liraglutid entstehen zusätzliche Kosten durch Einmalnadeln einmal täglich (0,25 €), d.h. 95,56 € pro Patient pro Jahr.

Für Sitagliptin, Exenatide (Bydureon®), Dulaglutid und Albiglutid ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Für Humaninsulin ergeben sich jährliche Kosten durch Blutzuckerteststreifen (87,60 € – 262,80 €), Lanzetten (6,94 € – 20,80 €), Einmalnadeln für Fertipens (83,22 € – 166,44 €) sowie einmalige Anschaffungskosten eines Blutzuckermessgerätes (9,90 € – 279,00 €).

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
Zu bewertendes Arzneimittel: B1				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ „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.“</p>	Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin- Serumwertes)	Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €	Im ersten Jahr: 172.224,00 € Ab dem zweiten Jahr: 170.016,00 €
		Glibenclamid Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyceride), Blutzucker- messung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	19,00 €	

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
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a)¹</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle“</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ „Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 2.381.035,50 € Ab dem zweiten Jahr: 2.366.337,75 €</p>
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle“</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin 	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>1,00 €</p>	<p>3.670,00 €</p>

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
<p>+ Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)</p>	<p><i>in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> <p>+ <i>"Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“</i></p>	<p>Saxagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>		

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
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015)¹</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ „Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: -einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. -einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 11.613,50 € Ab dem zweiten Jahr: 5.806,75 €</p>

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
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b)²</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ "Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin • Sulfonylharnstoff • Thiazolidindionen • Metformin und Sulfonylharnstoff • Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte."</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 308,00 € Ab dem zweiten Jahr: 154,00 €</p>
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzu- 	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 329.386,62 € Ab dem zweiten Jahr: 328.995,87 €</p>

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
10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	<p><i>reichend eingestellt sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> <p>+</p> <p><i>"BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit – Metformin – Sulfonylharnstoffen – Thiazolidindionen – Metformin und einem Sulfonylharnstoff- Präparat – Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben."</i></p>	Exenatide Einmalnadeln	210,24 €	

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
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ "Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/ oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren."</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 461.649,94 € Ab dem zweiten Jahr: 460.448,44 €</p>
		<p>Liraglutid Einmalnadeln</p>	<p>95,56 €</p>	

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
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ "Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann."</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>- €³</p>

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
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ "Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert."</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p>	<p>- €</p>
Zu bewertendes Arzneimittel: B2				
<p>Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)</p>	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ „Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen</p>	<p>Empagliflozin/ Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)</p> <p>Humaninsulin Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Einmalnadeln</p>	<p>Im ersten Jahr: 0,50 € Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €</p> <p>177,76 € - 450,05 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 70.608.588,05 €- 178.465.379,95 € Ab dem zweiten Jahr: 70.509.560,55 €- 178.366.352,45 €</p>

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
	<i>Glukosehomöostase benötigen.“</i>			
ZVT				
Metformin Glucophage® 500 mg, 850 mg, 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014) ¹ + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	<i>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Mono-therapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.“</i> + <i>„Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</i>	Metformin Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin- Serumwertes)	1,00 €	88.950.990,57 €- 224.446.306,63 €
		Humaninsulin Blutzuckertest- streifen, Lanzet- ten, Einmal- nadeln	177,76 € - 450,05 €	
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Zu bewertendes Arzneimittel: B1				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

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
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a) ¹	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Filmtabletten	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

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
(MSD Sharp & Dohme 2015) ¹				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions- suspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektions- lösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg /	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

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
12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektions- lösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			

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
(GlaxoSmithKline 2014)				
Zu bewertendes Arzneimittel: B2				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
<p>¹Stellvertretend 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-L vollständig dargestellt.</p> <p>²Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werden diese getrennt aufgeführt.</p> <p>³Dulaglutid und Albiglutid waren bei Erstellung des Arzneiverordnungsreportes noch nicht auf dem Markt. Daher wird davon ausgegangen, dass der Marktanteil im Jahr der Zulassung noch nicht relevant ist.</p>				

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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: B1			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glibenclamid Euglucon® N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ „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.“</p>	<p>Im ersten Jahr: 802,81 €- 867,96 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 802,56 €- 867,71 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 7.090.404,67 € - 7.665.827,14 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 7.088.196,67 € - 7.663.597,06 €</p>
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin 	<p>Im ersten Jahr: 840,53 €- 963,28 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 840,28 €- 963,03 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 49.416.874,99 € - 56.632.517,83 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 49.400.836,81 € - 56.617.673,10 €</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Tabletten (Sanofi 2013a) ¹	<p><i>und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i></p> <p>+</p> <p><i>„Glimepirid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.“</i></p>		
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten (AstraZeneca 2015d)</p>	<p><i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> <p>+</p> <p><i>"Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“</i></p>	1.278,16 €	4.690.841,96 €
<p>Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg/</p>	<p><i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> 	<p>Im ersten Jahr: 1.348,57 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 1.348,32 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 31.323.301,75 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 31.317.495,00 €</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
50 mg/ 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.</i> + <i>„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</i> <i>-einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</i> <i>-einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</i> <i>Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.“</i>		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²	<i>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> + <i>"Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin • Sulfonylharnstoff • Thiazolidindionen • Met-</i>	Im ersten Jahr: 2.223,62 € Ab dem zweiten Jahr: 2.223,37 €	Im ersten Jahr: 1.369.751,97 € Ab dem zweiten Jahr: 1.369.597,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	<i>formin und Sulfonylharnstoff • Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte."</i>		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ <i>"BYETTA ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit – Metformin – Sulfonylharnstoffen – Thiazolidindionen – Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat – Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben."</i></p>	<p>Im ersten Jahr: 2.304,40 € - 2.379,14 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 2.304,15 € - 2.378,89 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 3.601.773,73 € - 3.718.598,43 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 3.601.382,98 € - 3.718.207,68 €</p>
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. 	<p>Im ersten Jahr: 2.175,23 € - 2.829,65 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 10.454.147,37 € - 13.599.293,09 €</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertipgen (Novo Nordisk 2015b)	<ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ + "Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen Blutzucker senkenden Arzneimitteln und/ oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren."	Ab dem zweiten Jahr: 2.174,98 € - 2.829,40 €	Ab dem zweiten Jahr: 10.452.945,87 € - 13.599.293,09 €
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/1,5 mg Injektionslösung in einem Fertipgen (Lilly 2014)	„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle“ <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ + "Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann."	Im ersten Jahr: 2.736,00 € Ab dem zweiten Jahr: 2.735,75 €	- €
Empagliflozin/Metformin	„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur	Im ersten Jahr:	- €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>min Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)</p>	<p><i>Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.</i> • <i>bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind</i> • <i>bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“</i> <p>+ <i>"Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert."</i></p>	<p>2.223,62 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 2.223,37 €</p>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel: B2			
Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg / 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektions- lösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechfla- sche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	<p>„Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.“ <p>+ „Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</p>	<p>Im ersten Jahr: 1.327,44 € - 1.978,59 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 1.327,19 € - 1.978,34 €</p>	<p>Im ersten Jahr: 525.812.654,51 € - 783.738.096,57 €</p> <p>Ab dem zweiten Jahr: 525.713.627,01 € - 783.639.069,07 €</p>
ZVT			
Metformin Glucophage® 500 mg, 850 mg, 1.000 mg Filmtabletten (Merck 2014) ¹ + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektions- lösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechfla- sche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	<p>„Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.</p> <p>Bei Erwachsenen kann Glucophage in Form einer Mono-therapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.“</p> <p>+ „Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.“</p>	<p>590,88 €- 1.308,41 €</p>	<p>294.031.503,88 €- 651.082.238,03 €</p>
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Zu bewertendes Arzneimittel: B1			
Empagliflozin/Metformin Synjardy®	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glibenclamid Euglucon [®] N 3,5 mg Tabletten (Sanofi 2015) ¹			
Empagliflozin/Metformin Synjardy [®] 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Glimepirid Amaryl [®] 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten (Sanofi 2013a) ¹	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy [®] 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Saxagliptin Onglyza [®] 2,5 mg / 5 mg Filmtablette (AstraZeneca 2015d)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy [®] 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg /	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Sitagliptin Januvia® 25 mg/ 50 mg/ 100 mg Filmtabletten (MSD Sharp & Dohme 2015) ¹			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015b) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Exenatide BYETTA® 5 µg/ 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen (AstraZeneca 2015c) ²	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem 3 ml Fertigpen (Novo Nordisk 2015b)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Dulaglutid Trulicity® 0,75 mg/ 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Lilly 2014)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Albiglutid Eperzan® 30 mg / 50 mg Pulver und	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (GlaxoSmithKline 2014)			
Zu bewertendes Arzneimittel: B2			
Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/ 850 mg / 5 mg/ 1.000 mg / 12,5 mg/ 850 mg/ 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Humaninsulin Huminsulin® 100 IU/ml Injektionslösung Basal (NPH) 10 ml Durchstechflasche / 3 ml Patrone in Pen / 3 ml KwickPen (Lilly Deutschland 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<p>¹Stellvertretend 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-L vollständig dargestellt.</p> <p>²Für Exenatide sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. Daher werden diese getrennt aufgeführt.</p> <p>³Dulaglutid und Albiglutid waren bei Erstellung des Arzneiverordnungsreportes noch nicht auf dem Markt. Daher wird davon ausgegangen, dass der Marktanteil im Jahr der Zulassung noch nicht relevant ist.</p>			
<p>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.</p>			

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die GKV wurden die geltenden Festbeträge bzw. die GKV-relevanten Preise aus der Lauertaxe zugrunde gelegt, die im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (§ 35 Abs. 5 SGB V).

Die Preisspannen bei einer Dreifachtherapie von Empagliflozin/Metformin + Glibenclamid, Empagliflozin/Metformin + Glimepirid, Empagliflozin/Metformin + Saxagliptin, Empagliflozin/Metformin + Sitagliptin, Empagliflozin/Metformin + Exenatide (Bydureon[®]), Empagliflozin/Metformin + Exenatide (BYETTA[®]), Empagliflozin/Metformin + Liraglutid, Empagliflozin/Metformin + Dulaglutid, Empagliflozin/Metformin + Albiglutid, Empagliflozin/Metformin + Humaninsulin und Humaninsulin + Metformin ergeben sich durch die laut Fachinformation variierenden Tagesdosen:

- Bei Empagliflozin/Metformin wurde von einer zweimaligen Gabe einer Tablette mit einer Wirkstärke zwischen von 5 mg/850 mg bis 12,5 mg/1.000 mg gerechnet (EMA 2015).
- Bei Metformin wurde, durch die Kombinationstherapie mit Empagliflozin, mit einer Tagesdosis von 1.000 mg bis 3.000 mg gerechnet (EMA 2015; Merck 2014).
- 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 (Sanofi 2015). Bei Glimepirid wurde von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke zwischen 1 mg und 6 mg ausgegangen (Sanofi 2013a).
- Bei Saxagliptin wurde von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke von 5 mg ausgegangen (AstraZeneca 2015d).
- Bei Sitagliptin wurde von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke von 100 mg ausgegangen (MSD Sharp & Dohme 2015).
- Bei Exenatide (Bydureon[®]) wurde von einer Injektion von 2 mg einmal wöchentlich ausgegangen (AstraZeneca 2015b).
- Bei Exenatide (BYETTA[®]) wurde von einer Injektion von 5 µg bis 10 µg zweimal täglich ausgegangen (AstraZeneca 2015c).
- Bei Liraglutid wurde von einer Injektion von 1,2 mg bis 1,8 mg einmal täglich ausgegangen (Novo Nordisk 2015b).
- Bei Dulaglutid (in der Kombinationstherapie) wurde von einer Injektion von 1,5 mg einmal wöchentlich ausgegangen (Lilly 2014)-
- Bei Albiglutid (in der Kombinationstherapie) wurde von einer Injektion von 30 mg bis 50 mg einmal wöchentlich ausgegangen (GlaxoSmithKline 2014).
- Bei Humaninsulin wurde bei einer Dosierungsempfehlung von 0,5 bis 1,0 IU/kg und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg von einer Injektionsdosis von 38,15 IU bis 76,3 IU ausgegangen (Lilly Deutschland 2015)

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. Sofern eine Tablette brechbar ist, wurde die wirtschaftlichste Packung zur Berechnung herangezogen.

Für Empagliflozin/Metformin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke von 5 mg/850 mg bzw. 12,5 mg/1.000 mg herangezogen (jeweils 211,05 € für 200 Tabletten). Bei einem zweimal täglichen Verbrauch von 5 mg/850 mg bzw. 12,5 mg/1.000 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 3,65 Packungen benötigt (770,33 €).

Für Glibenclamid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 3,5 mg herangezogen (12,85 € für 180 Tabletten à 3,5 mg). Laut Fachinformation sind die Tabletten brechbar und können auch in 0,5 Einheiten der Tabletten eingenommen werden. 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 (12,98 € bis 78,13 €).

Für Glimepirid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärken 1 mg und 6 mg herangezogen (14,63 € 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 (29,70 € bis 152,45 €).

Für Saxagliptin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke von 5 mg herangezogen (136,08 € für 98 Tabletten). Bei einem täglichen Verbrauch von 5 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 3,72 Packungen pro Patient benötigt (506,83 €).

Für Sitagliptin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke von 100 mg herangezogen (155,12 € für 98 Tabletten). Bei einem täglichen Verbrauch von 100 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 3,72 Packungen pro Patient benötigt (577,74 €).

Für Exenatide (Bydureon[®]) wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Handelsform 2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel (335,26 € für 12 Pens). Bei einem wöchentlichen Verbrauch von 2 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 4,33 Packungen pro Patient benötigt (1.452,79 €).

Für Exenatide (BYETTA[®]) wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 5 µg und 10 µg Injektionslösung Fertipen (114,91 € für 1 Stück à 5 µg und 326,30 € für 3 Stück à 10 µg) zu Grunde gelegt. Bei einem täglichen Verbrauch von 10 µg bis 20 µg gemäß der Fachinformation werden von dieser Packungsgröße pro Patient und Jahr 4,06 bis 12,17 Packungen benötigt (1.323,22 € bis 1.398,07 €).

Für Liraglutid wurde für den GKV-relevanten Preis die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Handelsform 6 mg/ml Fertigspritze (537,88 € für 10 Fertigspritzen) zu Grunde gelegt. Bei einem täglichen Verbrauch von 1,2 mg bis 1,8 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 2,43 bis 3,65 Packungen pro Patient benötigt (1.308,84 € bis 1.963,26 €).

Für Dulaglutid wurde für den GKV-relevanten Preis die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Handelsform 1,5 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (453,50 € für 12 Fertigspritzen) zu Grunde gelegt. Bei einem wöchentlichen Verbrauch von 1,5 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 4,33 Packungen pro Patient benötigt (1.966,17 €).

Für Albiglutid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 30 mg und 50 mg Pulver mit Lösungsmittel (jeweils 335,26 € für 12 Stück) zu Grunde gelegt. Bei einem täglichen Verbrauch von 30 mg bis 50 mg gemäß der Fachinformation werden von dieser Packungsgröße pro Patient und Jahr jeweils 4,33 Packungen benötigt (1.452,79 €).

Für Metformin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärken 1.000 mg herangezogen (16,39 € für 180 Tabletten à 1.000 mg). Für diese Handelsform werden bei einem täglichen Verbrauch von 1.000 mg bis 3.000 mg gemäß der Fachinformation pro Patient und Jahr 2,03 bis 6,08 Packungen benötigt (33,27 € bis 99,65 €).

In der Leitlinienrecherche des IQWiG bei einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen wird zunächst empfohlen mit einem Basalinsulin einmal täglich zu beginnen (IQWiG 2011). Daher wurde für Humaninsulin zur Berechnung der Jahrestherapiekosten als zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der Festbetrag der intermediär wirkenden Humaninsuline herangezogen (Handelsform 100 IU Injektionslösung, 10x3 ml Fertigspritzen à 81,65 € GKV-relevante Kosten pro Packung). Bei einem täglichen Verbrauch von 38,15 I.U. bis 76,3 I.U. (siehe Abschnitt 3.4.1) werden von dieser Packungsgröße pro Patient pro Jahr in der Minimalkostenkombination 4,64 Packungen und in der Maximalkostenkombination 9,28 Packungen benötigt (378,86 € bis 757,71 €).

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 derzeitige gegebene Versorgungssituation eingegangen (Tabelle 3-P) (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-P: Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2014

Verordnungen Antidiabetika (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%	
Inkretin-mimetika	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-Rezeptor-agonisten	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/Metformin 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 in Modul 4 eingeschlossenen Empagliflozin+Metformin-Studien für eine Studiendauer von 24 Wochen (Studie 1245.23), 52 Wochen (Studie 1275.1) und 104 Wochen (Studie 1245.28) entnommen. Hierbei wurde die Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, ins Verhältnis zur Anzahl der randomisierten Patienten gesetzt (Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Therapieabbruchraten in Studien mit Empagliflozin+Metformin

Studie	Studiendesign	Studienzeitraum	Komparator	10 mg Empagliflozin	25 mg Empagliflozin
1245.23	Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin	24 Wochen	10,1 %	3,7 %	8,0 %
1275.1	Empagliflozin+Metformin vs. Linagliptin+Metformin	52 Wochen	14,40 %	15,70 %	11,30 %
1245.28	Empagliflozin+Metformin vs. Sulfonylharnstoff+Metformin	104 Wochen	16,9 %	-	15,3 %

Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012, 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/Metformin keine höheren Therapieabbruchraten zu erwarten als mit herkömmlichen OAD. Im Gegenteil sind niedrigere Therapieabbruchraten aufgrund des sehr günstigen Nebenwirkungsprofils wie Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung und des sehr geringen Risikos für Hypoglykämien zu erwarten, was sich so auch in den Studien zeigt.

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 dies schwer zu quantifizieren ist (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/Metformin 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 einen 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 2013). Beide Methoden werden im aktuellen Methodenpapier des IQWiG angeführt (IQWiG 2015).

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 total 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-R dargestellte Ranking (Gelhorn et al. 2013).

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

Ranking	Monotherapie (1 OAD)	Kombinationstherapie (≥2 OAD)
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 Bevölke-

zung 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 DMPs und Leitsubstanzquoten ist nach der Markteinführung von Empagliflozin und Empagliflozin/Metformin ein verzögerter Anstieg der Versorgungsanteile zu erwarten. Hinzu kommt, dass Empagliflozin bzw. Empagliflozin/Metformin nach Dapagliflozin und Canagliflozin der dritte SGLT-2-Inhibitor ist, der in den (OAD-) Diabetesmarkt eingeführt wurde bzw. wird. Bereits bei drei DPP-4-Inhibitoren konnten deutliche Unterschiede bei der Entwicklung der Versorgungsanteile nach der Markteinführung festgestellt werden.

In der EMPA-REG OUTCOME[®]-Studie konnte gezeigt werden, dass Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als add-on zur Standardtherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Begleiterkrankung 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 3.3.5 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; Merck 2014; Sanofi 2013a, 2015). Aufgrund der Wirkstoffidentität zu Generika, entsprechen diese auch den in Tabelle 3-L dargestellten in Deutschland verfügbaren Präparaten der jeweiligen Wirkstoffe.

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe (Lauer-Fischer 2015a). Für die Festbeträge wurden die Preise des GKV-Spitzenverbandes herangezogen (GKV-Spitzenverband 2007).

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 3.3.6 wurde der Arzneiverordnungs-Report herangezogen (Freichel und Mengel 2012, 2014; Mengel 2008, 2009, 2010, 2011). Die Rate der Therapieabbrüche wurde den Studienberichten der in Modul 4 eingeschlossenen Studien entnommen (Boehringer Ingelheim 2012, 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 Glimepirid 1A Pharma® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: November 2013*. Verfügbar unter: http://www.1apharma.de/fachkreise/login_arzt/, abgerufen am: 23.11.2015.
2. 1A PHARMA 2014. *Fachinformation Metformin 1 A Pharma® 500 mg/ 850 mg/ 1000mg/ Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: http://www.1apharma.de/fachkreise/login_arzt/, abgerufen am: 23.11.2015.
3. AAA Pharma 2005a. *Fachinformation Glimepirid AAA-Pharma® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4mg Tabletten: November 2005*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/4_Arzt.html, abgerufen am: 23.11.2015.
4. AAA Pharma 2005b. *Fachinformation Metformin 500mg Filmtabletten: Oktober 2005*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/4_Arzt.html, abgerufen am: 23.11.2015.
5. AAA Pharma 2005c. *Fachinformation Metformin 850 mg Filmtabletten: Oktober 2005*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/4_Arzt.html, abgerufen am: 23.11.2015.
6. AAA Pharma 2008. *Fachinformation Metformin 1000 mg Filmtabletten: Januar 2008*. Verfügbar unter: http://www.aaa-pharma.de/4_Arzt.html, abgerufen am: 23.11.2015.
7. AbZ-Pharma 2013a. *Fachinformation Glimepirid® 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.
8. AbZ-Pharma 2013b. *Fachinformation Glimepirid-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.
9. 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.
10. 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.
11. AbZ-Pharma 2014c. *Fachinformation Metformin® AbZ 1000 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
12. AbZ-Pharma 2014d. *Fachinformation Metformin® AbZ 500 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
13. AbZ-Pharma 2014e. *Fachinformation Metformin® AbZ 850 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
14. AbZ-Pharma 2014f. *Fachinformation Metformin-CT 1000 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
15. AbZ-Pharma 2014g. *Fachinformation Metformin-CT 850 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
16. AbZ-Pharma 2014h. *Fachinformation Metformin-CT® 500 mg Filmtabletten: Januar 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
17. Accord Healthcare 2014a. *Fachinformation Glimepiride Accord 1 mg Data on file*.
18. Accord Healthcare 2014b. *Fachinformation Glimepiride Accord 2 mg Data on file*.
19. Accord Healthcare 2014c. *Fachinformation Glimepiride Accord 3 mg Data on file*.

20. Accord Healthcare 2014d. *Fachinformation Glimepiride Accord 4 mg* Data on file.
21. Actavis 2012. *Fachinformation Metformin-Puren® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Oktober 2012*. Verfügbar unter: <http://de.aurobindo.com/de/wp-content/uploads/2014/08/MetforminPuren500mg850mg1000mgFTA1012.pdf>, abgerufen am: 23.11.2015.
22. 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/GlimepiridIsis1234mgTAB0913.pdf>, abgerufen am: 23.11.2015.
23. ALIUD PHARMA 2013. *Fachinformation Glimepirid 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.
24. ALIUD PHARMA 2014a. *Fachinformation Glibenclamid® AL 3,5 mg Tabletten: Mai 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
25. ALIUD PHARMA 2014b. *Fachinformation Metformin AL 500 mg/ 850 mg Filmtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
26. Aristo Pharma 2014a. *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.
27. Aristo Pharma 2014b. *Fachinformation Metformin Aristo N 500 mg/ 850mg/ 1000 mg Filmtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: <http://www.aristo-pharma.de/content/doc-check-0>, abgerufen am: 23.11.2015.
28. AstraZeneca 2015a. *Fachinformation Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
29. AstraZeneca 2015b. *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.
30. AstraZeneca 2015c. *Fachinformation BYETTA® 5 µg / 10 µg Injektionslösung in einem Fertigpen: Januar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
31. AstraZeneca 2015d. *Fachinformation Onglyza® 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten: April 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
32. Aurobindo Pharma 2015a. *Fachinformation Metformin 1000 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
33. Aurobindo Pharma 2015b. *Fachinformation Metformin 500 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
34. Aurobindo Pharma 2015c. *Fachinformation Metformin 850 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
35. axcount Generika 2015a. *Fachinformation Metformin 1000 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
36. axcount Generika 2015b. *Fachinformation Metformin 500 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
37. axcount Generika 2015c. *Fachinformation Metformin 850 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.

38. Bayerischer Apothekerverband e.V. und AOK Bayern 2015. *Hilfsmittelversorgungsvertrag nach § 127 Abs. 2 SGB V zur Versorgung durch Apotheken: Fassung vom 1. Juni 2015*. Verfügbar unter: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/hilfsmittel/vertraege/apotheken/himiversorgvert ragbav_01_06_2015_geaend_13_07_2015.pdf, abgerufen am: 25.08.2015.
39. Berlin-Chemie 2014a. *Fachinformation Siofor® 1000mg Filmtabletten: August 2014*. Verfügbar unter: <http://www.berlin-chemie.de/Aerzte>, abgerufen am: 23.11.2015.
40. Berlin-Chemie 2014b. *Fachinformation Siofor® 500 mg/ 850 mg Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: <http://www.berlin-chemie.de/Aerzte>, abgerufen am: 23.11.2015.
41. Berlin-Chemie 2015a. *Fachinformation Berlinsulin® H 100 IE/ml Injektionslösung in Patrone: Februar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 23.11.2015.
42. Berlin-Chemie 2015b. *Fachinformation Xelevia® 25mg 50mg 100mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
43. 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.
44. 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.
45. Biomo Pharma 2010c. *Fachinformation Glucobon 500 mg 850 mg / 1000 mg Tabletten: März 2010*. Verfügbar unter: <http://biomopharma.de/index.php/fach-und-gebrauchsinformationen>, abgerufen am: 23.11.2015.
46. 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.
47. 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.
48. Biomo Pharma 2015. *Fachinformation Metformin biomo 500mg 850mg 1000 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: <http://biomopharma.de/index.php/fach-und-gebrauchsinformationen>, abgerufen am: 11.12.2015.
49. Bluefish Pharmaceuticals 2013a. *Fachinformation Metformin Bluefish® 1000 mg Filmtabletten: April 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
50. Bluefish Pharmaceuticals 2013b. *Fachinformation Metformin Bluefish® 500 mg Filmtabletten: April 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
51. Bluefish Pharmaceuticals 2013c. *Fachinformation Metformin Bluefish® 850 mg Filmtabletten: April 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
52. 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/sgb_5/___130a.html, abgerufen am: 17.06.2015.
53. Boehringer Ingelheim 2012. *Studienbericht Studie I245.23 Document number: U12-1518-01. Data on file*.

54. Boehringer Ingelheim 2013. *Studienbericht Studie 1275.1* Document number: U13-2755-01. *Data on file.*
55. Boehringer Ingelheim 2014. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file.*
56. Dexcel Pharma 2015. *Fachinformation Metformin Atid® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: März 2015.* Verfügbar unter: <http://www.dexcel-pharma.de/fachkreise.html>, abgerufen am: 23.11.2015.
57. EMA 2015. *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, abgerufen am: 23.12.2015.
58. Freichel M. und Mengel K. 2012. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 351–378.
59. Freichel M. und Mengel K. 2013. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–368.
60. Freichel M. und Mengel K. 2014. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Springer, Berlin Heidelberg, S. 393–418.
61. Freichel M. und Mengel K. 2015. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 399–424.
62. 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.
63. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
64. 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.*
65. G-BA 2014. *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.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2652/2014-01-23_AM-RL-XII_Saxagliptin_2013-04-01-D-050_TK_TrG.pdf, abgerufen am: 24.06.2014.
66. 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.
67. 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.

68. 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*.
69. GKV-Spitzenverband 2007. *Arzneimittel-Festbeträge Vorschläge des Gremiums nach § 213 SGB V (Stand: 03.12.2007)*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_beschlüsse/festbeträge_beschlüsse_bis_2013_12_31/2008_2004/12_2007/Uebersicht_Anh_071207_100108_303.pdf, abgerufen am: 21.01.2016.
70. 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_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten_/Linien_20151001_sort_FB-Gruppe.pdf, abgerufen am: 07.12.2015.
71. GlaxoSmithKline 2014. *Fachinformation Eperzan® 30 mg 50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
72. 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.
73. 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.
74. Heumann, Heunet Pharma und norispharm 2015. *Fachinformation Metformin 500 mg/ 850 mg/ 1000mg: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
75. 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, abgerufen am: 23.11.2015.
76. 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.
77. 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.
78. Hexal 2014. *Fachinformation Metformin HEXAL® 500 mg/ 850 mg /1000 mg Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: <http://www.hexal.de/praeparate/arzneimittel.php?schnellinfos=true>, abgerufen am: 23.11.2015.
79. Hexal 2015a. *Fachinformation Metformin Sandoz® 1000 mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter: <http://www.hexal.de/praeparate/arzneimittel.php?schnellinfos=true>, abgerufen am: 23.11.2015.
80. Hexal 2015b. *Fachinformation Metformin Sandoz® 500 mg/ 850 mg Filmtabletten: März 2015*. Verfügbar unter:

- <http://www.hexal.de/praeparate/arzneimittel.php?schnellinfos=true>, abgerufen am: 23.11.2015.
81. IIP 2015a. *Fachinformation Metnit 500 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
82. IIP 2015b. *Fachinformation Metnit 850 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
83. IIP 2015c. *Fachinformation Metsop 1000 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
84. IIP 2015d. *Fachinformation Metsop 500 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
85. IIP 2015e. *Fachinformation Metsop 850 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
86. IIP 2015f. *Fachinformation Mettas 1000 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
87. IIP 2015g. *Fachinformation Mettas 850 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
88. 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, abgerufen am: 17.06.2015.
89. Infectopharm 2015. *Fachinformation Metfoliquid GeriaSan 500 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen: Juni 2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 23.11.2015.
90. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
91. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
92. 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, abgerufen am: 05.06.2014.
93. IQWiG 2013. *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, abgerufen am: 05.06.2014.

94. IQWiG 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 23.04.2015.
95. Juta Pharma 2015. *Fachinformation Juformin® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Juli 2015*. Verfügbar unter: <http://www.jutapharma.de/arzneimittel.html>, abgerufen am: 23.11.2015.
96. 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.
97. KBV 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2015*. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2015.pdf, abgerufen am: 04.12.2015.
98. KSK-Pharma 2015. *Fachinformation Metformin 850 mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>, abgerufen am: 23.11.2015.
99. Lauer-Fischer 2015a. *Modul 3B FDC Preis und Produktstand 01.12.2015*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 04.12.2015.
100. Lauer-Fischer 2015b. *Produktliste Einmalnadeln BD Micro-Fine*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 04.12.2015.
101. Lauer-Fischer 2015c. *Produktliste Einmalnadeln Novofine*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 04.12.2015.
102. Liebl A., Breitscheidel L., Nicolay C. und Happich M. 2008. *Direct costs and health-related resource utilisation in the 6 months after insulin initiation in German patients with type 2 diabetes mellitus in 2006: INSTIGATE study*. Current Medical Research and Opinion 24 (8), S. 2349–2358.
103. Lilly 2014. *Fachinformation Trulicity® 0,75 mg 1,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: November 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
104. Lilly Deutschland 2015. *Fachinformation Huminsulin® 100 IE/ml Injektionslösung in Durchstechflasche/ Patrone/ KwikPen: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
105. 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.
106. Mengel K. 2008. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 319–339.
107. Mengel K. 2009. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 321–342.
108. Mengel K. 2010. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–365.
109. Mengel K. 2011. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 351–375.

110. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Dezember 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
111. MSD Sharp & Dohme 2015. *Fachinformation Januvia® 25 mg / 50 mg / 100mg Filmtabletten: Juni 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
112. Mylan Dura 2014a. *Fachinformation Metformin dura® 1000 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://mylan-dura-pro.de/fachkreise/paeparate/login.php>, abgerufen am: 23.11.2015.
113. Mylan Dura 2014b. *Fachinformation Metformin dura® 500 mg/ 850 mg Filmtabletten: März 2014*. Verfügbar unter: <http://mylan-dura-pro.de/fachkreise/paeparate/login.php>, abgerufen am: 23.11.2015.
114. Novo Nordisk 2014a. *Fachinformation Actraphane® 30 Penfill®/ 50 Penfill®/ 30 InnoLet®/ FlexPen®, 100 I.E./ml Injektionssuspension: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
115. Novo Nordisk 2014b. *Fachinformation Actrapid® Penfill® / InnoLet® / FlexPen®, 100 I.E./ml Injektionslösung: Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
116. Novo Nordisk 2015a. *Fachinformation Protaphane® Penfill® / InnoLet® / FlexPen®, 100 I.E./ml Injektionssuspension: September 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
117. Novo Nordisk 2015b. *Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: September 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
118. Primärkrankenkassen in Hessen 2015. *Leistungs- und Preisverzeichnis nach § 127 Sozialgesetzbuch V: Anlage 3a zum Gesamtvertrag Orthopädie-Technik / Sanitätsfachhandel / Orthopädie-Schuhtechnik / Apotheken*. Verfügbar unter: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/he/hilfsmittel/vertraege/apotheken/anlage_03a_preisliste_2014-07-01_stand_01_07_15.pdf, abgerufen am: 22.10.2015.
119. ratiopharm 2013. *Fachinformation Glimepirid-ratiopharm® 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
120. ratiopharm 2014a. *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.
121. ratiopharm 2014b. *Fachinformation Metformin-ratiopharm® 1000 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
122. ratiopharm 2015. *Fachinformation Metformin-ratiopharm® 500 mg/ 850 mg Filmtabletten: August 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
123. Reaney M., Matthaei S., Kiljanski J. und Nicolay C. 2012. *Therapie-assoziierte Faktoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die erstmalig mit einem injizierbaren Antidiabetikum behandelt werden sowie deren Behandlungsergebnisse nach 6 Monaten: Die CHOICE-Studie in Deutschland*. Diabetologie und Stoffwechsel 7 (2), S. 133–141.

124. Sanofi 2013a. *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.
125. Sanofi 2013b. *Fachinformation Insuman® Infusat 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Patrone: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
126. Sanofi 2013c. *Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
127. Sanofi 2013d. *Fachinformation Insuman® Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
128. Sanofi 2013e. *Fachinformation Insuman® Basal SoloStar® 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigen: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
129. Sanofi 2013f. *Fachinformation Insuman® Comb 15 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
130. Sanofi 2013g. *Fachinformation Insuman® Comb 25 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
131. Sanofi 2013h. *Fachinformation Insuman® Comb 25 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
132. Sanofi 2013i. *Fachinformation Insuman® Comb 25 SoloStar® 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigen: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
133. Sanofi 2013j. *Fachinformation Insuman® Comb 50 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
134. Sanofi 2013k. *Fachinformation Insuman® Infusat 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
135. Sanofi 2013l. *Fachinformation Insuman® Rapid 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Patrone: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
136. Sanofi 2013m. *Fachinformation Insuman® Rapid 40 I. E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
137. Sanofi 2013n. *Fachinformation Insuman® Rapid SoloStar® 100 I. E./ml Injektionslösung in einem Fertigen: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
138. Sanofi 2015. *Fachinformation Euglucon® N 3,5 mg Tabletten: April 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.12.2015.

139. STADAPharm 2011. *Fachinformation Glimepirid STADA® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Tabletten: Juli 2011*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
140. STADAPharm 2012. *Fachinformation Metformin STADA® 500 mg/ 850 mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: <https://www.stada.de/login-fachkreise.html>, abgerufen am: 23.11.2015.
141. Statistisches Bundesamt 2013. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 11.09.2015.
142. TAD Pharma 2012. *Fachinformation Diabesin® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: <https://www.krka.biz/de/user-login/>, abgerufen am: 23.11.2015.
143. TEVA 2013. *Fachinformation Glimepirid-Teva® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg Tabletten: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.11.2015.
144. Winthrop Arzneimittel und Zentiva Pharma 2013. *Fachinformation Glimepirid 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, abgerufen am: 23.11.2015.
145. Woerwag Pharma 2013. *Fachinformation Glimegamma® 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.
146. Woerwag Pharma 2014. *Fachinformation Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten: Juli 2014*. Verfügbar unter: <http://www.woerwagpharma.de/fachkreise.html>, abgerufen am: 23.11.2015.
147. Woerwag Pharma 2015a. *Fachinformation Metfogamma® 500 mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.woerwagpharma.de/fachkreise.html>, abgerufen am: 23.11.2015.
148. Woerwag Pharma 2015b. *Fachinformation Metfogamma® 850 mg Filmtabletten: Februar 2015*. Verfügbar unter: <http://www.woerwagpharma.de/fachkreise.html>, abgerufen am: 23.11.2015.
149. Zentiva Pharma 2015a. *Fachinformation Metformin Lich® 1000 mg Filmtablette: Mai 2015*. Verfügbar unter: https://www.zentiva.de/Login.htm?ID=65&login_action=login&RQS=SUQ9NDg=&MID=48, abgerufen am: 23.11.2015.
150. Zentiva Pharma 2015b. *Fachinformation Metformin Lich® 500 mg Filmtablette: Mai 2015*. Verfügbar unter: https://www.zentiva.de/Login.htm?ID=65&login_action=login&RQS=SUQ9NDg=&MID=48, abgerufen am: 23.11.2015.
151. Zentiva Pharma 2015c. *Fachinformation Metformin Lich® 850 mg Filmtablette: Mai 2015*. Verfügbar unter: https://www.zentiva.de/Login.htm?ID=65&login_action=login&RQS=SUQ9NDg=&MID=48, 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/Metformin (Synjardy®) 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 2015c).

Anwendungsgebiete

Synjardy ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt

- *bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.*
- *bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (...).*
- *bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.*

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte.

Patienten, die mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind

Bei Patienten, die mit Metformin allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind, sollte die empfohlene Anfangsdosis von Synjardy zweimal täglich 5 mg Empagliflozin (Tagesdosis 10 mg) betragen und die Dosis von Metformin der bereits eingenommenen Dosis ähnlich sein. Bei Patienten, die eine Gesamttagesdosis von 10 mg Empagliflozin vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf eine Gesamttagesdosis von 25 mg Empagliflozin erhöht werden. Bei Anwendung von Synjardy in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs und/oder des Insulins erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (...).

Patienten, die von getrennten Tabletten mit Empagliflozin und Metformin umgestellt werden

Patienten, die von getrennten Tabletten mit Empagliflozin (10 mg oder 25 mg Gesamttagesdosis) und Metformin auf Synjardy umgestellt werden, sollten die gleiche Tagesdosis von Empagliflozin und Metformin erhalten, die sie bereits einnehmen bzw. die Metformindosis die der therapeutisch angemessenen Dosis am nächsten kommt.

Für die verschiedenen Dosen von Metformin ist Synjardy in Stärken von 5 mg Empagliflozin plus 850 mg Metforminhydrochlorid, 5 mg Empagliflozin plus 1.000 mg Metforminhydrochlorid, 12,5 mg Empagliflozin plus 850 mg Metforminhydrochlorid und 12,5 mg Empagliflozin plus 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Besondere Patientengruppen***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) nicht angewendet werden (...).

Leberfunktionsstörung

Dieses Arzneimittel darf bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (...).

Ältere Patienten

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin. Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte Synjardy bei diesen Patienten

mit Vorsicht angewendet werden. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, um insbesondere bei älteren Patienten eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern (...). 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 der Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Synjardy bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Synjardy sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren. Alle Patienten sollten ihre Diät fortsetzen und dabei die Kohlenhydrataufnahme angemessen über den Tag verteilen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte jedoch keine Einnahme einer doppelten Dosis zum gleichen Einnahmezeitpunkt erfolgen. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.*
- *Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min).*
- *Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock.*
- *Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock.*
- *Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (...).*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Synjardy sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes angewendet werden.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalitätsrate, falls nicht sofort eine Behandlung erfolgt), die als Folge einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Berichtete Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metformin traten vorwiegend bei Patienten mit Diabetes und schwerer Niereninsuffizienz oder akuter Verschlechterung der Nierenfunktion auf. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, besondere Vorsicht geboten, z.B. bei Dehydratation (schwere Diarrhö oder Erbrechen) oder wenn eine antihypertensive oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird oder eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird. In den aufgeführten akuten Situationen sollte Metformin vorübergehend abgesetzt werden.

Um eine Laktatazidose zu vermeiden, sollten weitere damit assoziierte Risikofaktoren beachtet werden, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen (wie dekompensierte Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt) (...).

Das Risiko einer Laktatazidose muss beim Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfen, Verdauungsstörungen wie beispielsweise Abdominalschmerzen sowie schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten aufgefordert werden, diese Anzeichen bei Auftreten sofort ihrem Arzt mitzuteilen, vor allem, wenn sie Synjardy bisher gut vertragen hatten. Synjardy ist zumindest vorübergehend abzusetzen, bis die Situation abgeklärt ist. Die erneute Behandlung mit Synjardy sollte dann auf individueller Basis unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risikoverhältnisses sowie der Nierenfunktion diskutiert werden.

Diagnose

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Laktatplasmaspiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Vorliegen einer Laktatazidose muss der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden (...).

Ärzte sollten die Patienten auf das Risiko und die Symptome einer Laktatazidose hinweisen.

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin. Metformin wird über die Nieren ausgeschieden. Deshalb sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden:

- *mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion;*
- *mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel an der oberen Grenze des Normwerts und bei älteren Personen.*

Ältere Patienten haben häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion. In Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, ist besondere

Vorsicht geboten, z. B. wenn eine antihypertensive oder diuretische Therapie eingeleitet wird oder wenn eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird.

In diesen Fällen wird auch empfohlen, die Nierenfunktion vor Einleitung einer Behandlung mit Synjardy zu kontrollieren.

Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Synjardy unter regelmäßiger Überwachung von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden. Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Synjardy wegen des Bestandteils Metformin kontraindiziert (...).

Leberschädigung

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

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen. Dies kann eine Metformin-Akkumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Deshalb muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich nicht weiter verschlechtert hat (...).

Chirurgische Eingriffe

Da dieses Arzneimittel Metformin enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie sollte im Allgemeinen nicht früher als 48 Stunden nach der Operation sowie nur nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (...). 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 Antihypertonika 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 Synjardy 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 Synjardy zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war bei den mit Empagliflozin 10 mg und Metformin als Hintergrundtherapie höher im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo oder mit Empagliflozin 25 mg und Metformin als Hintergrundtherapie behandelt wurden. 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 in Erwägung gezogen werden.

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

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 Synjardy fallen Urintests auf Glucose bei mit Synjardy behandelten Patienten positiv aus.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von Empagliflozin und Metformin führte bei gesunden Probanden nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Empagliflozin oder Metformin.

Mit Synjardy wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wieder.

Empagliflozin

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

Da Synjardy Empagliflozin enthält, kann es den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydratation 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 Wechselwirkungsstudie mit Gemfibrozil, einem in-vitro-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C_{max} von Empagliflozin nach gleichzeitiger

Anwendung 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 Empagliflozin-Exposition 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, Glimpirid, 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, Glimpirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat.

Metformin

Nicht empfohlene Kombinationen

Aufgrund des Wirkstoffs Metformin besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholvergiftung (insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung (...)). Alkoholkonsum und alkoholhaltige Arzneimittel sollten vermieden werden.

Kationische Wirkstoffe, die renal durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme konkurrieren.

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen, mit der Folge einer Metformin-Kumulation und des Risikos einer Laktatazidose. Deshalb muss die Behandlung mit diesem Arzneimittel im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich nicht weiter verschlechtert hat (...).

Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Glucocorticoide (systemische und lokale Anwendung), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker häufig kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Behandlung mit dem anderen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels oder 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. Eine begrenzte Anzahl von Daten lässt vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem

erhöhten Risiko angeborener Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin oder mit Metformin allein haben nur bei höheren Dosen von Metformin allein eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden, und während einer Schwangerschaft, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit diesem Arzneimittel zu behandeln, sondern Insulin anzuwenden, um den Blutzuckerspiegel so nah wie möglich am Normalwert zu halten, um das Risiko von Missbildungen des Fötus im Zusammenhang mit einem abnormen Blutzuckerspiegel zu senken.

Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern nachgewiesen. Es liegen keine Daten beim Menschen vor, ob Empagliflozin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden Daten vom Tier zeigten, dass Empagliflozin und Metformin in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit diesem Arzneimittel oder mit Empagliflozin zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien mit Empagliflozin und Metformin 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

Synjardy 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 Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Synjardy 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.

Synjardy ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (EMA 2015c). Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (EMA 2015c).

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 Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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-S sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-Risk-Management-Plans angeführt (EMA 2015b). Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) gehen keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hervor (EMA 2015a).

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Harnwegsinfektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament 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 Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweis in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	keine
Volumenmangel	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	keine
Laktatazidose	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) und Abschnitt 4.9 (Überdosierung)	keine
Hypoglykämie (mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) und Abschnitt 4.9 (Überdosierung)	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Blasen- und Nierentumore (Harnwege)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	keine
Leberschädigung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	keine
Knochenbrüche	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
Fehlende Informationen		
Behandlung von Kindern (pädiatrische Patienten)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Medizinische Verordnung Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)	keine
Behandlung älterer Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	keine
Behandlung von Schwangeren/Stillenden	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)	keine
Klinische Auswirkung der Dyslipidämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskuläre Sicherheit)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
Kombination mit GLP-1-Analoga	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
Langzeitsicherheit bzgl. Melanomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
Quelle: (EMA 2015a, 2015c)		

Tabelle 3-T: Zusätzliche Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung von Empagliflozin/Metformin

Studie/Aktivität Titel, Studiennummer	Ziel	Sicherheitsanliegen	Status	Einreichungs- datum vom Interim- und Abschlussbericht
Kardiovaskuläre Endpunkt-Studie zur kardio- vaskulären Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (1245.25)	Bewertung der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskuläre), Dyslipidämie, Kombination mit GLP- 1-Analoga, Tumore der Harnwege, Knochenbrüche, fehlende Informationen zur Langzeitsicherheit bzgl. Melanom	Be- endet	Ereignis gesteuert, finale Ergebnisse 4. Quartal 2015 (Boehringer Ingelheim 2015)
PASS (1245.96) Bewertung des Risikos für Nieren- und Leberschäden, Genital- und Harnwegs- infektionen	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 Leber- schäden	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 Machbarkeits- bewertung	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 2015a, 2015c)				
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus				

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 Synjardy[®] entnommen (EMA 2015c). 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. Boehringer Ingelheim 2015. *Studienbericht Studie 1245.25* Document Number: c02695839-01. *Data on file*.
2. EMA 2015a. *Assessment Report Synjardy*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003770/WC500188001.pdf, abgerufen am: 23.12.2015.
3. EMA 2015b. *Summary of the risk management plan (RMP) for Synjardy (empagliflozin/metformin)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003770/WC500184711.pdf, abgerufen am: 21.12.2015.

4. 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, abgerufen am: 23.12.2015.