

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®)

Modul 3A

Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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.....	11
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	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	99

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
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).....	69
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: T2DM-Prävalenz in Deutschland	22
Tabelle 3-B: T2DM-Prävalenz in Deutschland, nach Alter und Geschlecht getrennt	23
Tabelle 3-C: T2DM-Inzidenz in Deutschland, Gesamt und nach Alter und Geschlecht getrennt.....	24
Tabelle 3-D: Prognostizierte T2DM-Prävalenzentwicklung in Deutschland (2019-2024)	25
Tabelle 3-E: Validierung der per Disease Analyzer durchgeführten Hochrechnung der Patientenzahlen mit dem LRx	29
Tabelle 3-F: Operationalisierung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-G: Gesetzlich versicherte Patienten mit der Indikation T2DM (GKV-Population)	33
Tabelle 3-H: Vergleich der errechneten 12-Monats-Prävalenzen mit der Literatur	34
Tabelle 3-I: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vor Berücksichtigung von Nierenfunktion und Alter	35
Tabelle 3-J: Grad der Nierenfunktionseinschränkung in der GKV-Zielpopulation (Alter <75 Jahre).....	36
Tabelle 3-K: Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung* in der GKV-Zielpopulation (Alter < 75 Jahre; ohne Berücksichtigung der Nierenfunktion)	37
Tabelle 3-L: Pharmakovigilanz Plan.....	92
Tabelle 3-M: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
API	Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	chronische Nierenerkrankung
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DUS	Drug Utilisation Study
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FDC	Fixkombination (Fixed Dose Combination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-Like Peptide-1
GLP-1-RA	Glukagon-Like Peptid-1-Rezeptoragonist

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HDL	High-Density Lipoprotein
ICD	International Classification of Diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I.E.	Internationale Einheiten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LADA	Latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
OAD	orales Antidiabetikum
OCT	Organic Cationic Transporter
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
P-gp	P-Glykoprotein
PJ	Personenjahre
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGLT-2	natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2
SH	Sulfonylharnstoff
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UGT	Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Zusammenfassung der Inhalte von Modul 3

Glyxambi[®], eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, oder wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind, eine Kombinationstherapie von Humaninsulin mit entweder Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid bestimmt, oder Humaninsulin allein, wenn die genannten Kombinationspartner unverträglich, kontraindiziert oder nicht ausreichend wirksam sind. Die Kombinationen von Humaninsulin mit Empagliflozin oder Liraglutid sind dabei beschränkt auf Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (in Kombination mit der entsprechenden Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren).

Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Diese ist assoziiert mit mikro- und makrovaskulären Langzeitschäden insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Die makrovaskulären Folgeerkrankungen betreffen Herz, Gehirn sowie die peripheren Arterien. 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.

In der Therapie des T2DM ist unter Beachtung der Begleiterkrankungen des Patienten, seiner Begleitmedikation, seiner Lebenssituation sowie auch dem Anwendungs- und Sicherheitsprofil und den Kontraindikationen der jeweiligen Arzneimittel, stets die Behandlungsoption zu wählen, die den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten am besten gerecht wird. Dieses Gebot der patientenindividuellen Therapieentscheidung gilt in ganz besonderem Maße für Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) empfiehlt die Zweifachkombination Metformin und Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität. Eine Kombination von Metformin mit einem Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor und einem natriumabhängigen Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitor gilt auch generell als effektive, sichere Dreifachkombination, die gegenüber einer Eskalation mit Insulin Vorteile in Bezug auf Hypoglykämieereignisse und Gewicht hat. T2DM-Patienten profitieren bei Behandlung mit Glyxambi[®] sowohl von der die Compliance fördernden Einnahme zweier effektiver Wirkstoffe in einer Tablette, als auch von einer effektiven Blutzuckersenkung bei geringem Nebenwirkungspotenzial. Zudem haben beide Komponenten in großen Outcome-Studien ihre kardiovaskuläre Sicherheit sowie günstige kardiovaskuläre und renale (Empagliflozin) bzw. renale Effekte (Linagliptin) gezeigt.

Die Angaben aus der Literatur zur Prävalenz von T2DM schwanken je nach Quelle, Stichprobe und Erfassungszeitraum zwischen 6,6 und 16,8 %. Dabei zeigen die Raten mit zunehmendem Alter für beide Geschlechter einen starken Anstieg, beginnend bei einem Alter über 40 Jahren (ca. 1-3%), mit einem Höchststand bei einem Alter von über 80 Jahren (ca. 23-28%), wobei sie bei Männern fast durchweg etwas höher liegt als bei Frauen. Die Inzidenzraten lagen für 2012 und 2013 bei rund 1,6%. Aufgrund der breiten Streuung zur Prävalenz wurden zur Bestimmung der Zielpopulation Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer herangezogen. Unter Berücksichtigung von Alter und Nierenfunktion ergaben sich 44.972 GKV-Patienten in der Zielpopulation, mit einem Anteil von rund 32%-45% mit einer kardiovaskulären Begleiterkrankung. Die Jahrestherapiekosten von Glyxambi[®] liegen je nach Setting (Dreifach oder Vierfachtherapie mit Metformin und / oder Sulfonylharnstoff) zwischen 1192,82 €– 1434,27 € pro Patient.

Ausführliche Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung finden sich in der Fachinformation im Abschnitt 3.4.

Glyxambi[®] ist eine sinnvolle, oral anwendbare Behandlungsoption, die einen in aktuellen Therapieleitlinien beschriebenen therapeutischen Bedarf deckt.

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.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Der G-BA hat im Schreiben vom 24.11.2017 die zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) folgendermaßen definiert (G-BA 2017):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin/Linagliptin, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

¹: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. 001: 10.1056/NEJMoa1603827).“

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 (Vorgangsnummer: 2016-B-046) mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT fand am 08.06.2016 statt (G-BA 2016a) und folgende ZVT wurde empfohlen:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin/Linagliptin bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist,

- wenn Diät und Bewegung zusammen mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:
Humaninsulin + Metformin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

- wenn Diät und Bewegung zusammen mit Metformin und einem DPP-4-Inhibitor zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

Humaninsulin+ Metformin

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

- wenn diese bereits mit der freien Kombination aus Empagliflozin (oder einem anderen SGLT-2-Inhibitor) und Linagliptin (oder einem anderen DPP-4-Inhibitor) behandelt werden:

die Fortführung der Behandlung mit der jeweiligen freien Kombination aus einem SGLT-2-Inhibitor und einem DPP-4-Inhibitor“

Nach der finalen Festlegung des Anwendungsgebiets von Empagliflozin/Linagliptin wurde die ZVT vom G-BA im Schreiben vom 14.10.2016 wie folgt angepasst (G-BA 2016b):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin/Linagliptin bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus, die bereits einen der beiden Wirkstoffe erhalten, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist,

- a. wenn Diät und Bewegung zusammen mit Metformin und/ oder einem Sulfonylharnstoff und Empagliflozin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen: Humaninsulin, ggf. in Kombination mit Metformin, sofern geeignet
- b. wenn Diät und Bewegung zusammen mit Metformin und/ oder einem Sulfonylharnstoff und Linagliptin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen: Humaninsulin, ggf. in Kombination mit Metformin, sofern geeignet“

Im Schreiben vom 24.11.2017 informierte der G-BA über die folgende Änderung der ZVT der Beratungsanforderung 2016-B-046 (G-BA 2017):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin/Linagliptin, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. 001: 10.1056/NEJMoa1603827).

- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind“

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dem Vorschlag des G-BA zur ZVT wird gefolgt.

Der G-BA hat vier verschiedene Vergleichstherapien benannt, zwei davon (Kombination von jeweils Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin) explizit für Patienten mit manifesten kardiovaskulären Begleiterkrankungen (G-BA 2017). Beide Wirkstoffe haben ihren Stellenwert in der Therapie von kardiovaskulär erkrankten Typ-2-Diabetikern jeweils in den großen kardiovaskulären Outcome-Studien EMPA-REG-OUTCOME und LEADER gezeigt (Marso et al. 2016; Zinman et al. 2015). Die Ergebnisse dieser Studien haben sich in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien niedergeschlagen. Ihre Benennung als ZVT durch den G-BA betont noch einmal mehr ihre Bedeutung auch für den deutschen Behandlungsalltag.

In der Therapie des T2DM gilt allgemein, dass unter Beachtung der Begleiterkrankungen des Patienten, seiner Begleitmedikation, seiner Lebenssituation, wie auch dem Anwendungs- und Sicherheitsprofil und den Kontraindikationen der jeweiligen Arzneimittel, stets die Behandlungsoption gewählt werden muss, die den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten am besten gerecht wird (American Diabetes Association 2019; Das et al. 2018; Davies et al. 2018; G-BA 2019; Landgraf et al. 2018). Dies gilt in ganz besonderem Maße für Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Entsprechend haben auch für diese Population alle vier vom G-BA beschriebenen ZVT ihre Berechtigung; sie kommen jedoch immer, in Übereinstimmung mit den Leitlinien, nach einer individuell getroffenen Entscheidung bei jeweils unterschiedlichen Patienten zur Anwendung.

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 2016a, 2016b, 2017).

Die Indikationen von Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) wurden der Fachinformation entnommen (EMA 2019).

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. American Diabetes Association 2019. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care 42 (Supplement 1), S. 1–204.
2. Das S. R., Everett B. M., Birtcher K. K. et al. 2018. *2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways*. Journal of the American College of Cardiology 72 (24), S. 3200–3223.
3. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J. et al. 2018. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 41 (12), S. 2669–2701.
4. EMA 2019. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi. Data on file*.
5. G-BA 2016a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-046 Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Data on File*.
6. G-BA 2016b. *Ihr Schreiben vom 31. August 2016 bzgl. der Beratung zu Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®). Data on File*.
7. G-BA 2017. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2016-B-046 Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. Data on File*.
8. G-BA 2019. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinien/DMP-A-RL)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.
9. Landgraf R., Kellerer M., Fach E et al. 2018. *DDG-Praxisempfehlung: Therapie des Typ-2-Diabetes. Supplement*. Diabetologie und Stoffwechsel 13 (S02), S. 144–165.
10. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. 2016. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. The New England journal of medicine 375 (4), S. 311–322.
11. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. The New England journal of medicine 373 (22), S. 2117–2128.

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.

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Als Typ-2-Diabetes T2DM wird die Form des Diabetes mellitus bezeichnet, die durch Insulinresistenz und einer gestörten Beta-Zell-Funktion zu einer Dysbalance zwischen Insulinangebot und Insulinbedarf führt.

Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes mellitus ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe (bedingt durch mikro- und makrovaskuläre Schäden), insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems (BÄK et al. 2014). Die Entstehung des T2DM ist multifaktoriell. Neben genetischer Prädisposition, Lebensstil- und Umweltfaktoren spielen eine Reihe von Manifestations- und Risikofaktoren eine Rolle, deren wichtigste zusammenfassend als metabolisches Syndrom beschrieben werden (BÄK et al. 2014; Kellerer und Häring 2011). Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch Insulinresistenz bzw. gestörte Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörung mit Hyperlipidämie und erniedrigtem High-Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, abdomineller Fettleibigkeit, arteriellem Bluthochdruck und (gemäß Definition der Weltgesundheitsorganisation [WHO]) Albuminurie (Grundy et al. 2004). Ein metabolisches Syndrom liegt in der Regel schon jahrelang vor, ehe der Blutzuckerspiegel die Kriterien eines Diabetes mellitus (d.h. Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (HbA1c) $\geq 6,5\%$, oder Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl oder oraler Glukosetoleranztest nach 2 Stunden noch ≥ 200 mg/dl Plasmaglukose) erreicht. 20–40 % der T2DM-Patienten weisen daher schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose diabetische mikro- oder makrovaskuläre Folgeschäden auf (BÄK et al. 2014; Kellerer und Häring 2011).

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. 2014; Matthaai et al. 2012). Die Mehrzahl der Folgeerkrankungen von T2DM resultiert aus Angiopathien, wobei insbesondere Augen, Nieren, Nerven und das Herz-Kreislauf-System betroffen sind (BÄK et al. 2014). Klinische Ausprägung und Schwere der Gefäßveränderungen hängen von ihrer Lokalisation sowie der Größe der beteiligten Gefäßareale ab. Entsprechend werden eine mikrovaskuläre und makrovaskuläre Ätiologie unterschieden (Janka 2011).

Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Nerven, Auge und Niere und können zu Mono/Polyneuropathien, Sehminderung bis hin zur Erblindung sowie zur Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse führen (Janka 2011). Eine Niereninsuffizienz entwickelt sich im Krankheitsverlauf bei 20–40 % aller Diabetiker (definiert durch eine Albuminurie und/oder Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate [eGFR]) (BÄK et al. 2015). 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) (Merker et al. 2012a). Des Weiteren kommt es im Verlauf der Erkrankung häufig auch zu peripherer und autonomer Neuropathie (BÄK et al. 2016). Im Zuge der Neuropathie steigt unter anderem auch das Risiko einer gestörten Wahrnehmung von Hypoglykämien (BÄK et al. 2016). Außerdem wird die Entwicklung des diabetischen Fußsyndroms begünstigt, welches sowohl durch mikrovaskuläre Veränderungen mit diabetischer Neuropathie, als auch durch makrovaskuläre Veränderungen mit kritischer Ischämie d.h. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ausgelöst werden kann (Lobmann und Balletshofer 2011).

Makrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Herz, Gehirn sowie die peripheren Arterien. Zu den häufigsten makrovaskulären Komplikationen eines T2DM zählen koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, periphere Verschlusskrankheit und 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. 2014). Das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch die bei T2DM häufig auftretende Komorbidität Hypertonie erhöht: Eine effektive Therapie derselben ist daher essentiell.

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. 2012; PMV Forschungsgruppe 2013). 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 und die häufig damit vergesellschaftete Hyperlipidämie 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,

kann die Diagnostik entweder über HbA1c oder über die venöse Plasmaglukose erfolgen (BÄK et al. 2014). Ein Diabetes mellitus gilt als diagnostiziert ab einem HbA1c-Wert von $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) oder einer Nüchternplasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder einem oralen Glukosetoleranztest mit einer 2-Stunden Plasmaglukose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

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 gesetzlichen Krankenversicherung (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). Einhergehend mit einem steigenden Bevölkerungsanteils mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel kann eine Senkung des Erstmanifestationsalters des T2DM beobachtet werden (AkdÄ 2009; Matthaei et al. 2009).

Antidiabetische Therapie von Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität

Gemäß den internationalen und nationalen Leitlinien ist das Vorliegen einer kardiovaskulären sowie renalen Erkrankung ein primäres Entscheidungskriterium für die Auswahl der antidiabetischen Therapie. Es steht an erster Stelle des Entscheidungsbaumes für eine patientenindividuelle Therapie. Beim Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären sowie renalen Erkrankung empfehlen die Leitlinien Antidiabetika mit belegtem kardiovaskulären Nutzen (Wirkstoffe aus der Klasse der SGLT-2-Hemmer oder GLP1-Agonisten) zusätzlich zu Metformin. Ein wichtiges Entscheidungskriterium für die patientenindividuelle Therapie ist die Art der kardiovaskulären Vorerkrankung. Bei bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung wird ein SGLT-2-Hemmer (insbesondere Empagliflozin) oder GLP1-Agonist (insbesondere Liraglutid) empfohlen, bei Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz Empagliflozin oder Canagliflozin, falls die Nierenfunktion gemäß den jeweiligen Fachinformationen die Behandlung zulässt. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität, die mit einer Kombination aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor nicht ausreichend kontrolliert sind, ist die Zugabe eines DPP-4-Inhibitors mit belegter kardiovaskulärer Sicherheit eine empfohlene Therapieoption, um durch verbesserte Blutzuckerkontrolle das mikrovaskuläre Risiko zu minimieren (American Diabetes Association 2019; Das et al. 2018; Davies et al. 2018; Landgraf et al. 2018; McGuire et al. 2019; Rosenstock et al. 2019).

Fazit: Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und manifester kardiovaskulärer sowie renaler Erkrankung muss die Therapieentscheidung immer abgestimmt sein auf die Art der kardiovaskulären bzw. renalen Komorbidität, und zudem auf das Vorliegen weiterer Begleiterkrankungen und Kontraindikationen, die Verträglichkeit und die individuellen Therapieziele des jeweiligen Patienten. Für eine leitliniengerechte und erfolgreiche Therapie sind hier die jeweils am besten geeigneten Antidiabetika bzw. Kombinationen derselben Patienten-individuell zu ermitteln und einzusetzen.

Zielpopulation gemäß Zulassung

Das Anwendungsgebiet der fixen Kombination Empagliflozin/Linagliptin lautet wie folgt:

„Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
- wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.“ (EMA 2019a)

Linagliptin ist als Monosubstanz in Deutschland nicht verfügbar. Daher ist sowohl die freie Kombination von Empagliflozin und Linagliptin als auch die Kombination von Linagliptin mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff im deutschen Versorgungsalltag nicht möglich und wird im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

Damit verbleiben als zulassungskonforme Zielpopulation Patienten, die bereits mit Empagliflozin und Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt werden und deren Blutzucker mit diesen Kombinationen nicht ausreichend kontrolliert ist. Konkret formuliert sind dies Patienten, die mit den Kombinationen:

- Empagliflozin plus Metformin
- Empagliflozin plus Sulfonylharnstoff
- Empagliflozin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

unzureichend behandelt werden. Diese Zielpopulationen sind im Einklang mit den Patienten, die der G-BA als Ausgangspunkt für die Bestimmung der ZVT identifiziert hat: „Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind“ (G-BA 2017).

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.

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 Stoffwechsellntgleisungen und der Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstiger Morbidität und Mortalität eine zentrale Bedeutung zukommt (Diapedia 2019; G-BA 2019).

Das übergeordnete Therapieziel in der Behandlung des T2DM ist daher die Reduktion/Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Ein essentielles Therapieelement ist dabei die effektive Kontrolle des Blutzuckers bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen. 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 Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des T2DM vorsehen. Spezifische Therapieziele sind in den Leitlinien für die Blutzucker-Indikatoren präprandiale und postprandiale Plasmaglukose und HbA1c definiert. Für diese Parameter sind jeweils Zielkorridore angegeben, deren Erreichen die individuelle Therapie von Patienten mit T2DM durch den Einsatz von nichtmedikamentösen und medikamentösen Maßnahmen anstreben sollte.

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 bzw. der Reduktion von Übergewicht 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 in Deutschland bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 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 das Hypoglykämierisiko aufweisen sowie im Idealfall mikro- und makrovaskuläre Komplikationen reduzieren. Die Kombination aus Empagliflozin und Linagliptin erfüllt alle diese Anforderungen, da beide Substanzen kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweisen und Empagliflozin positive Effekte auf das Gewicht und den Blutdruck hat, die durch die Hinzunahme von Linagliptin unverändert bestehen bleiben. Empagliflozin senkte darüber hinaus signifikant das Risiko für kardiovaskulären Tod, Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und zeigte eine positive Wirkung auf Nierenendpunkte (EMPA-REG OUTCOME). Linagliptin zeigte günstige Effekte auf die Progression der Albumin- bzw. Proteinurie (CARMELINA).

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. 2014; 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. 2014).

Zur pharmakologischen Therapie von T2DM stehen Medikamente zur Blutzuckersenkung aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Biguanide (Metformin), Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren, Glukagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) und Insuline. Eine untergeordnete Rolle im Versorgungsalltag spielen Alpha-Glukosidase-Hemmer, Glinide und Glitazone (BÄK et al. 2014). Insuline werden in der Regel erst eingesetzt, wenn eine Therapie mit oralen Antidiabetika (OAD) versagt hat oder kontraindiziert ist, kommen aber unter bestimmten Umständen (z.B. hohe Nüchternblutzucker oder HbA1c-Werte) auch frühzeitig zum Einsatz. Sie senken in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik unterschiedlich schnell den Blutzucker. Da sie unabhängig von der Blutglukosekonzentration wirken, birgt ihre Anwendung ein hohes Risiko für Hypoglykämien und verlangt von Arzt und Patient ein hohes Maß an Aufmerksamkeit; zudem führen sie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme (Janka 2011; Matthaei et al. 2009).

Das heute verfügbare, breite Spektrum zugelassener, hochwirksamer antidiabetischer Wirkstoffe mit unterschiedlichem Mechanismus und Wirkprofil bietet grundsätzlich für die Mehrzahl der Patienten geeignete und wirksame Behandlungsoptionen, soweit es die glykämische Kontrolle betrifft. Der Erfolg hängt jedoch entscheidend davon ab, für den individuellen Patienten die jeweils optimale Therapie zu ermitteln, die seinem Gesundheitszustand insgesamt Rechnung trägt.

Neben den Limitationen der zur Verfügung stehenden Medikamente ist für den therapeutischen Bedarf der progrediente Charakter der Erkrankung entscheidend, der sich in einem stufenweisen Therapieschema widerspiegelt (American Diabetes Association 2019; Landgraf et al. 2018). Um langfristig eine ausreichende glykämische Kontrolle zu aufrecht zu erhalten, ist für die meisten Patienten im Krankheitsverlauf eine Eskalation erforderlich, die zunächst eine Kombination von bis zu 3 OADs vorsieht ehe sie in eine Insulintherapie mündet. Insuline sollten wegen ihrer Nachteile so spät wie möglich eingesetzt werden.

Bei der Kombination von OADs spielen neben den substanzspezifischen Eigenschaften auch die Komorbiditäten des Patienten eine Rolle, sodass sich bei leitliniengerechter Eskalation der Therapie stets eine individuell auf den Patienten abgestimmte optimale Kombination ergibt. Der therapeutische Bedarf für Glyxambi® besteht daher bei Patienten, deren Blutzucker mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin oder Sulfonylharnstoff unzureichend kontrolliert ist und die im nächsten Eskalationsschritt mit einem dritten OAD behandelt werden.

Die Praxisempfehlungen der DDG empfiehlt explizit die Zweifachkombination von Metformin und Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität, und generell für Patienten

mit T2DM eine Kombination von Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor und einem SGLT-2-Inhibitor als effektive und sichere Dreifachkombination, die überdies gegenüber einer Eskalation mit Insulin Vorteile in Bezug auf Hypoglykämieereignisse und Gewicht hat (Landgraf et al. 2018). Weiterhin wird in komplizierten Therapiesituationen (Komedikation für Begleiterkrankungen) der Einsatz von Kombinationspräparaten als sinnvolle Strategie zur Vereinfachung der Therapie für den Patienten beschrieben, auch um die Therapietreue zu verbessern. Vor dem Hintergrund der gegebenen therapeutischen Vorteile bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungspotenzial bietet ein Therapieansatz des SGLT-2-Hemmers Empagliflozin als Fixkombination mit dem DPP-4-Inhibitor Linagliptin eine sinnvolle, oral anwendbare Behandlungsoption, die einen in aktuellen Therapieleitlinien beschriebenen therapeutischen Bedarf deckt.

Die T2DM-Patienten profitieren also bei Behandlung mit der Fixkombination (FDC) Empagliflozin/Linagliptin sowohl von der die Compliance fördernden Einnahme zweier effektiver Wirkstoffe in einer Tablette, als auch von einer verbesserten Blutzuckersenkung im Vergleich zur Therapie mit Empagliflozin oder Linagliptin in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (Raedler 2015; Rosenstock et al. 2019; Zinman et al. 2015). Zudem haben beide Komponenten in jeweils einer eigenen, großen Outcome-Studie ihre kardiovaskuläre Sicherheit und darüber hinaus günstige kardiovaskuläre und renale (Empagliflozin) bzw. renale Effekte (Linagliptin) gezeigt.

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.

Prävalenz und Inzidenz von T2DM in Deutschland

Prävalenz von T2DM in Deutschland

Eine hohe Dunkelziffer von Erkrankten (>2 Millionen) sowie die Variabilität in der Altersstruktur und Regionalität der untersuchten Patientengruppen führen zu einer heterogenen Darstellung der T2DM-Prävalenz in Deutschland (Jacobs und Rathmann 2019). Die Einführung des T2DM-DMP im Jahr 2002 sowie der 2009 eingeführte morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich haben in den letzten Jahren zu einer häufigeren und detaillierteren Dokumentation des T2DM geführt (Bundesministerium für Gesundheit 2018; Kassenärztliche Bundesvereinigung 2018). Der voll umfängliche Zugriff auf die Daten aller GKV-Versicherten wurde erst durch das am 22.12.2011 erlassene GKV-Versorgungsstrukturgesetz und der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Datentransparenzverordnung vom 10.09.2012 ermöglicht (Bundesministerium für Gesundheit 2011, 2012).

Vor diesem Hintergrund wurden zur Bestimmung der T2DM-Prävalenz Quellen (siehe Tabelle 3-A) basierend auf einem Datenstand älter als 2009 als nicht mehr ausreichend relevant angesehen und werden, ebenso wie Quellen, welche keine Unterscheidung zwischen Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) und T2DM zulassen, im Folgenden nicht weiter betrachtet. Bei Vergleich der Daten der AOK Baden-Württemberg (Boehme et al. 2015) und dem vereinten Datensatz der AOK Sachsen und der AOK Thüringen (Wilke et al. 2014) sind gegenläufige Prävalenz-Schätzungen zu beobachten, welche auf lokale Verzerrungseffekte hindeuten und die Bedeutung deutschlandweiter Datensätze hervorhebt. Die identifizierten deutschlandweiten Datensätzen auf Basis der GKV-Routinedaten (Stichprobengröße: >64 Millionen) und den bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (Stichprobengröße: >69 Millionen) wiesen für das Jahr 2009 eine alters- und geschlechtsstandardisierte T2DM-Prävalenz zwischen 6,9–8,5 % aus, welche für das Jahr 2010 auf 7,1–8,7 % anstieg (Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016). Die aktuellste Schätzung geht von einer T2DM-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2015 von 9,5 % aus (Goffrier et al. 2017). Eine Projektion der T2DM-Prävalenz für das Jahr 2040, unter Berücksichtigung der Prävalenz, der Inzidenz und der Sterblichkeitsrate, geht weiterhin von einer Zunahme der Prävalenz zwischen 21–77 % aus (Tönnies et al. 2019).

Tabelle 3-A: T2DM-Prävalenz in Deutschland

Quelle/Studie	Quelle der Stichprobe/Studie	Beobachtungszeitraum	Stichprobengröße	Prävalenz ¹ [%]
Goffrier et al. 2017	bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten	2009–2015	2009: 70.413.747 2010: 69.100.223 2011: 69.058.063 2012: 68.983.215 2013: 69.729.693 2014: 69.679.259 2015: 69.818.047	2009: 8,5 ² /6,3 ³ 2010: 8,7 ² /6,6 ³ 2011: 9,0 ² /7,0 ³ 2012: 9,2 ² /7,2 ³ 2013: 9,3 ² /7,4 ³ 2014: 9,4 ² /7,6 ³ 2015: 9,5 ² /7,7 ³
Tamayo et al. 2016	GKV-Routinedaten	2009-2010	2009: 65.600.000 2010: 64.900.000	2009: 6,9 ⁵ 2010: 7,1 ⁵
Boehme et al. 2015	AOK-Baden-Württemberg	2007-2010	2007: 3.538.793 2008: 3.483.739 2009: 3.459.461 2010: 3.492.326	2007: 6,6 ⁶ 2008: 7,3 ⁶ 2009: 8,0 ⁶ 2010: 8,6 ⁶
Wilke et al. 2014	AOK-Plus (Thüringen und Sachsen)	2010-2011	2011: 2.682.200	2011: 16,8
<p>1: Publierte Werte wurden auf eine Dezimalstelle gerundet. 2: Standardisierte Prävalenzen der Diagnose-Kategorien nach Jahren 3: Standardisierte Prävalenzen aller fünf Diagnose-Kategorien gemäß International Classification of Diseases (ICD)-10-GM nach Jahren 4: In der Publikation werden für die Jahre 2009 und 2010 jeweils 65,6 und 64,9 Millionen angegeben.</p>				

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Quelle/Studie	Quelle der Stichprobe/Studie	Beobachtungszeitraum	Stichprobengröße	Prävalenz ¹ [%]
5: Diabetesprävalenz standardisiert auf die deutsche Standardbevölkerung.				
6: Standardisiert auf die südwestdeutsche Gesamtbevölkerung des jeweiligen Jahres				

Bei einer nach Alter und Geschlecht getrennten Betrachtung der T2DM-Prävalenz (siehe Tabelle 3-B) ist mit zunehmenden Alter, beginnend bei Männer und Frauen >40 Jahre (~1–3 %), ein starker Anstieg der Prävalenz zu beobachten, welche bei einem Alter >80 Jahre (~23–28 %) ihren Höchststand erreicht (Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016). Hierbei liegt die beobachtete Prävalenz bei Männern, bis auf die Altersgruppe der über 90-jährigen, über der Prävalenz bei Frauen (Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016).

Zur Bestimmung der T2DM-Patienten mit einer vorliegenden kardiovaskulären Erkrankung wurde auf Daten der AOK-Plus (Wilke et al. 2014) (eigene Berechnungen) und eine Auswertung auf Basis des IMS[®] Disease Analyzer (IQVIA 2018) zurückgegriffen. Die ermittelten Prävalenzen lagen zwischen 31,9% und 45,3%.

Tabelle 3-B: T2DM-Prävalenz in Deutschland, nach Alter und Geschlecht getrennt

Altersgruppe	Goffrier et al. 2017				Tamayo et al. 2016			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	2009	2015	2009	2015	2009	2010	2009	2010
≤14	0,01	0,01	0,01	0,01	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
15–19	0,03	0,04	0,04	0,06	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
20–24	0,06	0,08	0,08	0,12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
25–29	0,12	0,18	0,17	0,27	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
30–34	0,33	0,45	0,35	0,52	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
35–39	0,92	1,15	0,67	1,00	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
40–44	1,86	2,58	1,12	1,76	1,5	1,6	1,2	1,3
45–49	3,65	4,54	2,03	2,64				
50–54	6,70	7,59	3,79	4,34	5,5	5,7	3,4	3,6
55–59	10,82	11,98	6,84	7,44				
60–64	15,03	17,41	10,02	11,80	14,0	14,5	9,7	10,0
65–69	17,42	22,59	12,48	16,23				
70–74	20,11	24,73	16,53	18,95	21,1	21,9	16,5	16,9
75–79	21,71	26,75	19,61	22,96				
80–84	20,56	27,89	20,23	26,08	25,1	26,3	23,2	24,0
85–89	19,14	25,81	20,25	24,95				
≥90	15,57	20,97	17,59	21,55	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
90-99	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	23,4	24,1	24,4	24,9

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Altersgruppe	Goffrier et al. 2017				Tamayo et al. 2016			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	2009	2015	2009	2015	2009	2010	2009	2010
≥100:	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	17,4	16,5	17,0	17,7

1: auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für das Jahr 2015
2: auf Basis von GKV-Routinedaten von Patienten über 40 Jahren
k.A.: Keine Angaben

Inzidenz von T2DM in Deutschland

Von den identifizierten Studien mit deutschlandweiten Daten zur Bestimmung der T2DM-Prävalenz weist die Auswertung der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (Tabelle 3-C). einen Rückgang der Inzidenz von 1,6 % im Jahr 2012 auf 1,5 % (entspricht=14,7/1.000 Personenjahre [PJ]) im Jahr 2014 aus (Goffrier et al. 2017). Dieser Rückgang ist für die Jahre 2012-2014 in allen Altersgruppen zu beobachten (Goffrier et al. 2017). Die Analyse auf Basis der GKV-Routinedaten weist in der Altersgruppe >40 Jahre für die Jahre 2009-2010 eine höhere Inzidenz für Männer (16/1.000 PJ) gegenüber Frauen (13/1.000 PJ) aus (Tamayo et al. 2016). Dieser Trend wird in allen untersuchten Altersgruppen bestätigt und ist ebenfalls in der Analyse der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten zu sehen (Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016). Aussage für die langfristige Inzidenzentwicklung ist jedoch auf Grund der historisch bedingten ungerichteten Datenerhebung nicht möglich.

Tabelle 3-C: T2DM-Inzidenz in Deutschland, Gesamt und nach Alter und Geschlecht getrennt

Goffrier et al. 2017 [%]									
Altersgruppe [Jahre]	Gesamtinzidenz			Männer			Frauen		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014	2012	2013	2014
0 bis <20	k.A.	k.A.	k.A.	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
20 bis <40	k.A.	k.A.	k.A.	0,18	0,19	0,19	0,21	0,22	0,23
40 bis <60	1,63	1,60	1,47	1,26	1,25	1,21	0,80	0,81	0,76
60 bis <80				2,52	2,47	2,26	2,01	1,97	1,78
>80				2,20	2,14	1,95	2,02	1,98	1,80

Tamayo et al. 2016 [Inzidenz in 1000 Personenjahren] über den Zeitraum 2009-2010								
Altersgruppe	≥40	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	≥100
Männer	16	4	9	18	24	29	26	17
Frauen	13	2	6	13	19	24	21	14

k.A.: Keine Angaben

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 GKV-Routinedaten, die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten und die Variante 1 (G1-L1-W1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts zurückgegriffen (Goffrier et al. 2017; Statistisches Bundesamt 2015; Tamayo et al. 2016). Hierbei können Tamayo et al. und Goffrier et al. auf Grund der beobachteten Prävalenz und der Prävalenzentwicklung bei einer angenommenen linearen Prävalenzentwicklung mit jährlichen Steigerungsraten (Tamayo: 0,2 %; Goffrier: 0,17 %) über den Datenerhebungszeitraum der Studien hinaus, als Unter- bzw. Obergrenze zur Abschätzung der deutschlandweiten T2DM-Prävalenz herangezogen werden.

Trotz des vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungsrückganges von 81,5 Mio. Personen im Jahr 2019 auf 80,7 Mio. Personen im Jahr 2024 würde demnach dennoch die Anzahl der T2DM Patienten im gleichen Zeitraum, wie in Tabelle 3-D zu sehen, von 7.256.437–8.289.188 Patienten auf 7.991.181–8.879.090 Patienten steigen (Goffrier et al. 2017; Statistisches Bundesamt 2015; Tamayo et al. 2016).

Tabelle 3-D: Prognostizierte T2DM-Prävalenzentwicklung in Deutschland (2019-2024)

Jahr	Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland (in 1.000) ¹	Prognostizierte T2DM-Prävalenzentwicklung ² [%]		Anzahl T2DM-Patienten
		Untergrenze	Obergrenze	
2019	81.533	8,9	10,2	7.256.437–8.289.188
2020	81.434	9,1	10,3	7.410.494–8.414.847
2021	81.274	9,3	10,5	7.558.482–8.533.770
2022	81.434	9,5	10,7	7.736.230–8.686.293
2023	80.917	9,7	10,8	7.848.949–8.766.008
2024	80.719	9,9	11,0	7.991.181–8.879.090

1: Variante 1 (G1-L1-W1) der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung Statistisches Bundesamt 2015
2: Eigene Berechnung, basierend auf Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Dieser Schätzung sollte mit Vorsicht betrachtet werden, da ihr einige Unsicherheiten zu Grunde liegen. Es kann eine Unterschätzung stattfinden durch die fehlende Einbeziehung von nicht diagnostizierten T2DM-Fällen, der fehlenden Betrachtung des Einflusses der geburtenstarken Jahrgänge (wie von Tönnies et al. analysiert) auf die angenommene lineare Steigerungsrate und eine gesellschaftsweite Zunahme von T2DM-Risikofaktoren wie zum Beispiel Adipositas. Zu einer Überschätzung könnte es unter anderem durch absinkende Inzidenzraten auf Grund von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ausweitung und/oder Verbesserung von Präventionsprogrammen mit einer einhergehenden Sensibilisierung der Bevölkerung für Gesundheitsrisiken kommen.

Auf Grund der beschriebenen heterogenen epidemiologischen Datenlage, den damit verbundenen Unsicherheiten einer Prävalenzschätzung und mangels Informationen zu den unterschiedlichen Therapieformen wird im Folgenden zur Bestimmung der Zielpopulation auf eine Auswertung des IMS[®] Disease Analyzer zurückgegriffen.

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) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Empagliflozin/Linagliptin (GLYXAMBI [®]) Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin ^b den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	41.912 – 44.059	38.995 – 40.993
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin ^b den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	692 – 721	644 – 671
Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin ^b den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	2.671 – 3.149	2.485 – 2.930
a: Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtzahl der Versicherten in der Zielpopulation 93 % gemäß IMS [®] Disease Analyzer, Hochrechnungsfaktor = 1,075. b: Linagliptin als Monopräparat bzw. Linagliptin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar		

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus Quelle: eigene Berechnungen, (IQVIA 2018)		

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.

Erläuterung der Berechnung der Zielpopulation

Datenquelle

Mangels öffentlich zugänglicher epidemiologischer Daten zu den unterschiedlichen Therapieformen für T2DM-Patienten wird die Zielpopulation für Empagliflozin/Linagliptin mit Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer berechnet (IQVIA 2018).

Der Disease Analyzer ist eine Datenbank von IQVIATM, die die longitudinale Auswertung anonymisierter Patientenprofile ermöglicht. Dadurch lassen sich Krankheits- und Therapieverläufe über viele Jahre untersuchen. Der Disease Analyzer beruht auf einer repräsentativen Stichprobe von mehr als 2.500 niedergelassenen, mit Arztinformationssystemen ausgestatteten Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland.

Es liegen hierbei Informationen vor mit Details zu:

- Charakteristika der Arztpraxen
- Patientendemographie
- Alle Diagnosen
- Alle verordneten Therapien
- Laborwerte, Leistungsziffern (EBM)
- Überweisungen, Krankenhaus-Einweisungen
- Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen

Für die vorliegende Fragestellung wurden Daten von 993 Einzel- bzw. Gemeinschaftspraxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (API) sowie Diabetologen eingeschlossen.

Basierend auf dem Panel werden die Daten auf die Gesamtpopulation hochgerechnet. In Deutschland wird hierzu von insgesamt 54.084 Allgemeinärzten, Praktikern und Internisten, einschl. Internisten mit diabetologischem Schwerpunkt (DDG) ausgegangen (Grundgesamtheit

niedergelassene Ärzte gemäß Bundesärztekammer²; (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018). In die vorliegende Analyse sind 1.247 Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten (inkl. Diabetologen) eingeflossen. Entsprechend wird für diese Fachgruppe derzeit eine Abdeckung von 2,3 % erreicht.

Zusätzlich wird angenommen, dass ein Teil der Patienten unterjährig die Praxis innerhalb der Fachgruppe wechselt („Doctor-Hopping“). Ein konkreter „Hoppingfaktor“ wurde auf Grundlage von Rezeptdaten aus Apothekenrechenzentren berechnet. Diese anonymisierten Rezeptdaten enthalten longitudinale Werte, womit sich der Anteil von Patienten mit Verordnungen von verschiedenen Ärzten der gleichen Fachgruppe ermitteln lässt. Auf Grundlage dieser Auswertung wurde für die Fachgruppe der APIs ein „Hoppingfaktor“ von 18,6 % bezogen auf einen gleitenden Jahresmittelwert („Moving Annual Total“) angenommen. Für die Berechnung des „Hoppingfaktors“ wurden Patientenpopulationen aus vier großen Therapiegebieten herangezogen.

Basierend auf den Kennzahlen von 54.084 Ärzten als Grundgesamtheit in Deutschland und 1.247 Panel-Ärzten ergibt sich unter Berücksichtigung des „Doctor-Hoppings“ innerhalb der Fachgruppe für die vorliegende Analyse ein Hochrechnungsfaktor von 35,3 $\left[= \frac{54.084}{1.247} \times \frac{100-18,6}{100} \right]$.

Insgesamt wurden die Daten von 2.569.423 Patienten (unabhängig von der Versicherungsart) im Untersuchungszeitraum erhoben, entsprechend einem Anteil von 3,1 % der Gesamtheit der in Deutschland lebenden Bevölkerung (82.887.000 im Juni 2018 (Statistisches Bundesamt 2018)). Diese Patienten wurden sowohl auf die Gesamtbevölkerung als auch auf die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten hochgerechnet.

Die Repräsentativität und Validität des Disease Analyzers im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Daten wurde wiederholt analysiert und bestätigt (Becher et al. 2009; Rathmann et al. 2018). Rathmann et al. validierten in einer aktuellen Publikation die Repräsentativität des Disease Analyzers in den chronischen Krankheitsbildern Krebs, Demenz und Diabetes.

Laut Disease Analyzer gab es im Untersuchungszeitraum September 2017 bis August 2018 hochgerechnet 7.306.571 Patienten mit einem diagnostizierten T2DM, davon waren 6.798.039 gesetzlich versichert (93,0 %). Dieser Anteil liegt etwas über dem allgemeinen Anteil der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland in Höhe von 87,8 % (Bundesministerium für Gesundheit 2019). 5.394.899 GKV-Patienten wurden wegen ihres T2DM behandelt, dies entspricht einem Anteil von 79,4 % (IQVIA 2018).

Einschlusskriterien für Patienten:

Im Zeitraum September 2017 bis August 2018 wurde die Zahl an GKV-Patienten mit T2DM über die gesicherte ICD-10-GM-Diagnose „E11 Diabetes mellitus, Typ-2“ und/oder eine Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) bzw. GLP-1-RA ermittelt. Außerdem wurde

² Allgemeinmediziner + Ärzte ohne Gebiet (Filter auf Niedergelassen) in 2016: 32.110 + 7.114 = 39.224 Ärzte; Innere Medizin ohne Schwerpunkt (Filter auf Niedergelassen) in 2016: 14.860 Ärzte; Summe = 54.084 Ärzte.

eingeschränkt auf Patienten mit mindestens einer Empagliflozin Verordnung innerhalb des Analysezeitraums.

Validierung der Hochrechnung

In den Tragenden Gründen des Beschlusses zur Wirkstoffkombination Ertugliflozin/Sitagliptin merkte der G-BA an, die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene IMS[®] Disease Analyzer Studie sei aus mehreren Gründen mit Unsicherheiten behaftet. Es sei nicht nachvollziehbar, wie der Umrechnungsfaktor für die Hochrechnung der Ärzte in der Stichprobe im Verhältnis zur Gesamtzahl der Ärzte im untersuchten Zeitraum und das „Ärztchopping“ im Detail bestimmt wurden. Des Weiteren könne die Repräsentativität der Stichprobe nicht abschließend beurteilt werden, da genauere Angaben zu den Charakteristika der Ärzte und Patienten fehlten (G-BA 2016).

Um der Kritik des G-BA bezüglich der Herleitung der Zielpopulation mit dem Disease Analyzer zu begegnen, wurde eine Validierung der Hochrechnung mit einer zweiten Datenquelle, dem IMS[®] LRx von IQVIA, durchgeführt. Der LRx erfasst etwa 67 % aller eingelösten GKV-Rezepte bzw. 63,1 % aller OAD/GLP-1-RA Rezepte (IQVIA 2018) und stellt damit eine sehr verlässliche Datenquelle mit hoher Präzision dar.

Eine der Limitationen des LRx ist der Umstand, dass in dieser Datenbank keine ärztlichen Diagnosen erfasst werden und somit im Gegensatz zum Disease Analyzer die Verschreibung nicht mit einer Diagnose gekoppelt ist. Dadurch lassen sich im LRx Verordnungen von Medikamenten, die für mehrere Indikationen zugelassen sind (z.B. ASS 100 mg bei instabiler Angina pectoris vs. bei akutem Myokardinfarkt), nicht eindeutig einer die Verordnung begründenden Indikation zuordnen. Da sowohl OAD als auch GLP-1-RA ausschließlich zur Behandlung von T2DM-Patienten zugelassen sind, nicht jedoch zur Behandlung von T1DM-Patienten, ist diese Limitation des LRx für die vorliegende Quantifizierung der Zielpopulation unerheblich. Jeder Patient mit einer Verordnung eines OAD und/oder GLP-1-RA entspricht einem (zulassungsgemäß) behandelten T2DM-Patienten.

Auf dieser Basis wurde die per Disease Analyzer bestimmte Population der mit OAD und/oder GLP-1-RA behandelten T2DM-Patienten (ca. 3 % aller GKV-Patienten) der entsprechenden Quantifizierung aus dem LRx (63,1 % aller GKV-Rezepte) gegenübergestellt (Tabelle 3-E). Die Differenz war mit 8 % moderat. In der Teil-Zielpopulation A1 (Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken), welche einem Anteil von über 90 % der gesamten Zielpopulation entspricht, war die Differenz mit 5 % gering.

Tabelle 3-E: Validierung der per Disease Analyzer durchgeführten Hochrechnung der Patientenzahlen mit dem LRx

GKV-Patientenpopulation	Disease Analyzer	LRx	Abweichung
Diabetes mellitus Typ 2 (gesicherte Diagnose "E11 Diabetes mellitus Typ 2" und/oder einer Verordnung eines	6.798.038	keine Diagnose-Information	nicht bestimmbar

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

GKV-Patientenpopulation	Disease Analyzer		LRx		Abweichung
oralen Antidiabetikums / GLP1-Analogs)					
Mit oralen Antidiabetika und/oder GLP1-Analoga behandelte T2DM Patienten	4.820.392		4.423.890		- 8 %
Geschlechtsverteilung	weiblich: 45 % männlich: 55 %		weiblich: 48 % männlich: 52 %		+ 3 % - 3 %
Altersverteilung	0–10	0 %	0–10	0 %	± 0 %
	11–20	0 %	11–20	0 %	± 0 %
	21–30	1 %	21–30	0 %	- 1 %
	31–40	2 %	31–40	2 %	± 0 %
	41–50	7 %	41–50	6 %	- 1 %
	51–60	19 %	51–60	18 %	- 1 %
	61–70	28 %	61–70	28 %	± 0 %
	71–80	28 %	71–80	28 %	± 0 %
	81–90	15 %	81–90	16 %	+ 1 %
≥ 91	1 %	≥ 91	2 %	+ 1 %	
Zielpopulation A1	48.361		46.005		- 5 %
Zielpopulation A2	1.024		983		- 4 %
Zielpopulation A3	3.742		3.174		- 18 %
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP: Glukagon-Like Peptide-1 Quelle: (IQVIA 2018)					

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation***Operationalisierung der Zielpopulation / Berechnung der längsten Verordnungsdauer***

Die Ableitung der Zielpopulation basiert auf Patienten, bei denen Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und einer der Monosubstanzen von Glyxambi® (Empagliflozin oder Linagliptin³) zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Für die vorliegende Analyse wurden alle Antidiabetika-Verordnungen im Zeitraum September 2017 bis August 2018 ausgewertet. Da die Verordnungsreichweite in den Auswertungszeitraum von 09/2017 – 08/2018 hineinreichen kann (N3-Packungen verschiedener Antidiabetika enthalten bis zu 100 Tagesdosen), wurde der davorliegende Zeitraum von März 2017 bis August 2017 zur Berechnung der Therapieepisoden mitberücksichtigt.

Patienten wurden innerhalb des ausgewerteten Zeitraums 09/2017 – 08/2018 eindeutig dem dominanten Therapieprinzip zugeordnet. Das dominante Therapieprinzip ergibt sich aus der längsten Verordnungsdauer (meiste Therapietage) im Analysezeitraum; diese ist maßgeblich für die Zuordnung gemäß Tabelle 3-F. Fehlende Verschreibungsdauern wurden für OAD über den Median auf Produkt-Form-Ebene aufgefüllt. Für DPP-4-Inhibitoren/GLP-1-RA/Insuline

³ Linagliptin als Monopräparat bzw. Linagliptin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(unterteilt in Basal Insulin/Premix Insulin und Bolus Insulin) wurde der Abstand zur nächsten Folgeverordnung auf Patienten-Ebene berechnet. Die Verschreibungsdauer der aktuellsten Verordnung pro Patient wird über die maximale Verschreibungsdauer pro Patient ergänzt, für Patienten mit nur einer Verordnung wird die Verschreibungsdauer durch den Median der Verschreibungsdauer auf Produkt-Ebene ersetzt.

Basierend auf dem Verordnungstag und der Verordnungsreichweite wurden für jeden Patienten Therapieepisodes im Zeitraum März 2017 bis August 2018 berechnet.

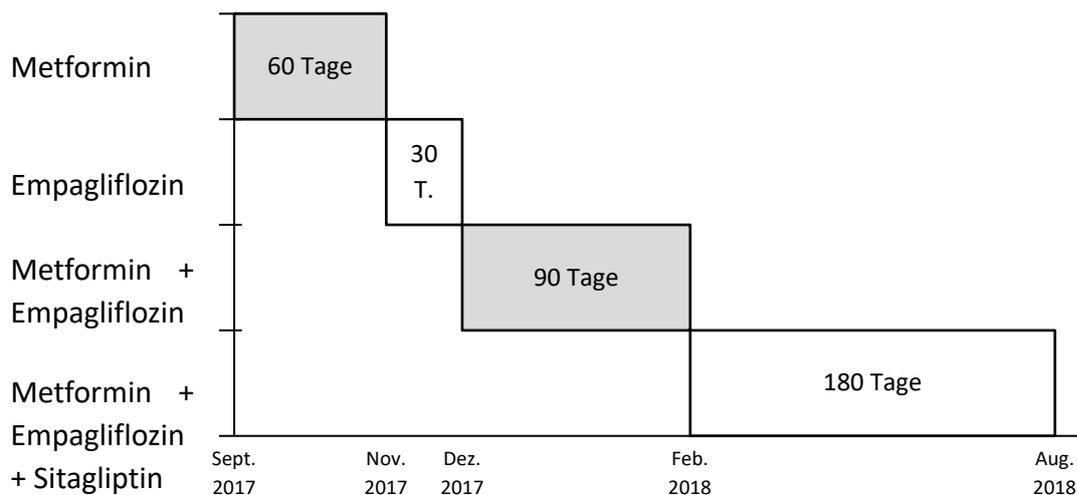


Abbildung 3-1: Therapieepisodes eines Beispiel-Patienten

Die Berechnung der Therapieepisodes eines Beispiel-Patienten für den Auswertungszeitraum von 09/2017 – 08/2018 ist in Abb. 3-1 dargestellt. Der Patient erhält im zeitlichen Verlauf folgende Therapien: Metformin 60 Tage, Empagliflozin 30 Tage, Metformin + Empagliflozin 90 Tage und Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin 180 Tage. Der Beispiel-Patient in Abbildung 3-1 würde dem Therapieprinzip Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin und damit der Gruppe von Patienten zugeordnet, bei denen Metformin + Empagliflozin (oder Linagliptin) den Blutzucker nicht ausreichend senken (Population A1) (IQVIA 2018).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 3-F: Operationalisierung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)
Mono-Substanzen			
A10BB Sulfonylharnstoffe	X	---	---
A10BF Alpha-Glukosidase-Hemmer	X	x	x
A10BG Thiazolidindione	X	x	x
A10BJ GLP-1-Rezeptor-Agonisten	X	x	x
A10BK SGLT-2-Inhibitoren	X	x	x
A10BH DPP-4-Inhibitoren	X	x	x
Fixkombinationen mit Metformin			
A10BD05 Metformin + Pioglitazon	X	--- ^a	x
A10BD07 Metformin und Sitagliptin	X	--- ^a	x
A10BD10 Metformin und Saxagliptin	X	--- ^a	x
a: Metformin kontraindiziert oder unverträglich Abkürzungen: DPP: Dipeptidyl-Peptidase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP: Glukagon-Like Peptide; SGLT: Natrium-Glucose linked Transporter; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus			

Nierenfunktion

Bei der Berechnung der Zielpopulation von Empagliflozin/Linagliptin wurde zusätzlich die Nierenfunktion berücksichtigt. Da Linagliptin weder als Monopräparat noch als Linagliptin/Metformin Kombinationspräparat in Deutschland verfügbar ist, können Patienten gemäß der Zulassung von Glyxambi® nur von einer Vortherapie, die Empagliflozin beinhaltet, auf Empagliflozin/Linagliptin eskaliert werden. Im Unterschied zu Linagliptin, bei dem gemäß Zulassung „bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist“ (EMA 2018), besagen die Fachinformationen von Empagliflozin (Jardiance®) und Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) übereinstimmend, dass bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² eine Initiierung nicht mehr erfolgen, und bei bereits begonnener Therapie die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg/täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden sollte. Bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² sind beide Präparate abzusetzen (EMA 2019a, 2019b). Da es sich im deutschen Versorgungskontext bei potentiellen Empagliflozin/Linagliptin-Patienten ausschließlich um Patienten handeln kann, die bereits Empagliflozin bekommen und bis zur einer persistierenden eGFR < 45 ml/min/1,73 m² weiter erhalten dürfen, folgt daraus, dass in der Zielpopulation auch nur Patienten mit einer eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² enthalten sein können.

Alter

Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, wird gemäß Fachinformation der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin/Linagliptin nicht empfohlen (EMA 2019a). Daher wird bei der Berechnung der Zielpopulation eine obere Altersgrenze von ≥ 75 Jahren berücksichtigt.

Patienten mit T2DM in Deutschland**Prävalenz des T2DM auf Basis des Disease Analyzers**

Für den Zeitraum 09/2017 – 08/2018 wird die Anzahl der GKV-Patienten mit gesicherter Indikation T2DM mit 6.798.039 Patienten quantifiziert. Davon erhielten 5.394.899 Patienten eine medikamentöse T2DM-Behandlung; dies entspricht 79,4 % der GKV-Patienten mit T2DM (Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: Gesetzlich versicherte Patienten mit der Indikation T2DM (GKV-Population)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Patienten mit T2DM ^a	Hochgerechnete Patienten mit T2DM	Patienten Vertikale
GKV-Patienten mit T2DM im Zeitraum 09/2017 – 08/2018	192.579	6.798.039	100 %
davon medikamentös therapierte Patienten	152.830	5.394.899	79,4 %
davon nicht-medikamentös therapierte Patienten	39.748	1.403.140	20,6 %

a: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden über eine gesicherte Diagnose "E11 Diabetes mellitus Typ 2" und/oder eine Verordnung eines OAD / GLP-1-RA innerhalb der letzten 12 Monate (MAT 08/2018) selektiert. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus
Quelle: (IQVIA 2018)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Zahl an GKV-Versicherten in Deutschland liegt für 2018 je nach Quelle zwischen 72.781.000 und 72.802.098 (Juli 2018) (Bundesministerium für Gesundheit 2019; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018). Daraus ergibt sich eine 12-Monats-Prävalenz des T2DM unter den gesetzlich Versicherten von 9,34 % (IQVIA 2018), eigene Berechnung). Diese deckt sich sehr gut mit der auf Basis der gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V berechneten administrativen Prävalenz des T2DM für 2015 von 9,47 % (Goffrier 2017) (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Vergleich der errechneten 12-Monats-Prävalenzen mit der Literatur

Datenbasis	12 Monats-Prävalenz des T2DM in Deutschland (GKV)
IMS® Disease-Analyzer (Bezugszeitraum 09/2017 – 08/2018) Quelle: (IQVIA 2018); eigene Berechnungen	9,34 %
Goffrier et al. 2017 (Bezugszeitraum 2015) Quelle: (Goffrier et al. 2017)	9,47 %
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus	

Patienten mit T2DM in den Zielpopulationen A1-A3 auf Basis des Disease Analyzers

Im Zeitraum 09/2017 – 08/2018 wurden 4.820.392 Patienten mit T2DM identifiziert, die mit OAD und/oder GLP-1-RA behandelt wurden (IQVIA 2018). Die Zielpopulation in den Anwendungsgebieten

- Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)
- Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)
- Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)

wird unter Berücksichtigung der Nierenfunktion ($eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und des Alters (< 75 Jahre) berechnet. Die identifizierten Wirkstoffkombinationen sind in Tabelle 3-F aufgeführt; die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation noch vor Berücksichtigung von Nierenfunktion und Alter ist in Tabelle 3-I dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 3-I: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vor Berücksichtigung von Nierenfunktion und Alter

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin ^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)		Patienten mit T2DM, bei denen SH + Empagliflozin oder Linagliptin ^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)		Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + SH + Empagliflozin oder Linagliptin ^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	
	Metformin + Empagliflozin + einer der folgenden Wirkstoffe		SH + Empagliflozin + einer der folgenden Wirkstoffe		Metformin + SH + Empagliflozin + einer der folgenden Wirkstoffe	
	Patienten ^b	Anteil ^c	Patienten ^b	Anteil ^c	Patienten ^b	Anteil ^c
Mono-Substanzen						
A10BB Sulfonylharnstoffe	2.365	4,9 %	---	---	---	---
A10BF Alpha-Glukosidase-Hemmer	35	0,1 %	71	6,9 %	35	0,9 %
A10BG Thiazolidindione	71	0,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %
A10BJ GLP-1-Rezeptor-Agonisten	5.154	10,7 %	212	20,7 %	282	7,5 %
A10BH DPP-4-Inhibitoren	8.190	16,9 %	741	72,4 %	459	12,3 %
A10BX Andere Antidiab., exkl. Insuline	35	0,1 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Zwischensumme	15.850	32,8 %	1.024	100 %	777	20,8 %
Fixkombinationen mit Metformin						
A10BD05 Metformin/Pioglitazon	0	0,0 %	--- ^d	--- ^d	0	0,0%
A10BD07 Metformin/Sitagliptin	30.217	62,5 %	---	---	2.753	73,6 %
A10BD10 Metformin/Saxagliptin	2.295	4,7 %	---	---	212	5,7 %
Zwischensumme	32.511	67,2%	--- ^d	--- ^d	2.965	79,2 %
Gesamtsumme	48.361	100 %	1.024	100 %	3.742	100 %
a: Linagliptin als Monopräparat bzw. Linagliptin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. b: hochgerechnet, Rundungsdifferenzen möglich; c: Anteil bezogen auf die jeweilige Gesamtsumme; d: Metformin unverträglich Abkürzungen: DPP: Dipeptidyl-Peptidase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP: Glukagon-Like Peptide-1; SGLT: Natrium-Glucose linked Transporter; SH: Sulfonylharnstoff; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus. Quelle: (IQVIA 2018)						

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wie oben beschrieben enthält die Fachinformation zu Empagliflozin/Linagliptin Vorgaben hinsichtlich der Nierenfunktion des Patienten, die bei der Behandlung zu berücksichtigen sind (EMA 2019a). Patienten, die von Empagliflozin (Jardiance®) auf Empagliflozin/Linagliptin umgestellt werden, sollten eine eGFR von ≥ 45 ml/min/1,73 m² aufweisen. In Tabelle 3-J ist der Grad der Nierenfunktionseinschränkung in den drei Populationen A1 – A3 gemäß Disease Analyzer Auswertung aufgeführt.

Tabelle 3-J: Grad der Nierenfunktionseinschränkung in der GKV-Zielpopulation (Alter <75 Jahre)

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Gesamte Zielpopulation von Empagliflozin/Linagliptin
Alle Patienten ^b	41.372	671	2.930	44.972
Patienten mit GFR-Messung	23.122	459	1.694	25.275
< 30 ml/min/1,73 m ²	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
30–44 ml/min/1,73 m ²	0,9 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %
45–59 ml/min/1,73 m ²	6,4 %	7,7 %	14,6 %	7,0 %
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	92,7 %	92,3 %	85,4 %	92,2 %
a: Linagliptin als Monopräparat bzw. Linagliptin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar; b: Rundungsdifferenzen möglich. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus Quelle: (IQVIA 2018)				

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 3-K: Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung* in der GKV-Zielpopulation (Alter < 75 Jahre; ohne Berücksichtigung der Nierenfunktion)

	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Gesamte Zielpopulation von Empagliflozin/Linagliptin																												
Alle Patienten	41.372	671	2.930	44.972																												
Patienten <u>mit</u> kardiovaskulärer Erkrankung ^{*/**}	13.167 – 18.795 (31,8 % – 45,3 %)	141 – 305 (21,1 % – 45,3 %)	1.024 – 1.331 (34,9 % – 45,3 %)	14.332 – 20.431 (31,9 % – 45,3 %)																												
Patienten <u>ohne</u> kardiovaskuläre Erkrankung ^{*/**}	22.576 – 28.205 (54,7 % – 68,2 %)	366 – 530 (54,7 % – 78,9 %)	1.599 – 1.906 (54,7 % – 65,1 %)	24.541 – 30.640 (54,7 % – 68,1 %)																												
<p>*: Definition nach (IQVIA 2018): Ein Patient wurde in die Gruppe kardiovaskuläre Erkrankung eingeteilt, sofern er im Vorzeitraum von fünf Jahren vor seiner ersten Verschreibung im Analysezeitraum 09/2017 – 08/2018 eine der folgenden Diagnosen erhalten hatte:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Diagnose</th> <th>ICD 10-Code</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Myokardinfarkt-Vorgeschichte</td> <td>I21, I22, I23, I25.2</td> </tr> <tr> <td>Koronare Herzkrankheit</td> <td>I24, I25</td> </tr> <tr> <td>Herzinsuffizienz</td> <td>I50</td> </tr> <tr> <td>Angina pectoris</td> <td>I20</td> </tr> <tr> <td>Schlaganfall-Vorgeschichte</td> <td>I63, I64</td> </tr> <tr> <td>PAVK</td> <td>I73.9, E11.5</td> </tr> <tr> <td>Koronare Bypass-OP</td> <td>Wenn im Diagnosetext enthalten</td> </tr> </tbody> </table>		Diagnose	ICD 10-Code	Myokardinfarkt-Vorgeschichte	I21, I22, I23, I25.2	Koronare Herzkrankheit	I24, I25	Herzinsuffizienz	I50	Angina pectoris	I20	Schlaganfall-Vorgeschichte	I63, I64	PAVK	I73.9, E11.5	Koronare Bypass-OP	Wenn im Diagnosetext enthalten	<p>** : Definition nach (Wilke et al. 2014): Ein Patient wurde in die Gruppe kardiovaskuläre Erkrankung eingeteilt, sofern er im Vorjahr (2010) des Beobachtungszeitraumes (2011) mind. eine der folgenden Diagnosen erhalten hatte (Vorhandensein oder Vorgeschichte von):</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>Diagnose</th> <th>ICD 10-Code</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Myokardinfarkt</td> <td>I21, I22, I23</td> </tr> <tr> <td>Koronare Herzkrankheit</td> <td>I25</td> </tr> <tr> <td>Ischämischer Schlaganfall</td> <td>I63, I64</td> </tr> <tr> <td>Atherosklerose</td> <td>I70</td> </tr> <tr> <td>PAVK</td> <td>I73.9</td> </tr> </tbody> </table>			Diagnose	ICD 10-Code	Myokardinfarkt	I21, I22, I23	Koronare Herzkrankheit	I25	Ischämischer Schlaganfall	I63, I64	Atherosklerose	I70	PAVK	I73.9
Diagnose	ICD 10-Code																															
Myokardinfarkt-Vorgeschichte	I21, I22, I23, I25.2																															
Koronare Herzkrankheit	I24, I25																															
Herzinsuffizienz	I50																															
Angina pectoris	I20																															
Schlaganfall-Vorgeschichte	I63, I64																															
PAVK	I73.9, E11.5																															
Koronare Bypass-OP	Wenn im Diagnosetext enthalten																															
Diagnose	ICD 10-Code																															
Myokardinfarkt	I21, I22, I23																															
Koronare Herzkrankheit	I25																															
Ischämischer Schlaganfall	I63, I64																															
Atherosklerose	I70																															
PAVK	I73.9																															
<p>a: Linagliptin als Monopräparat bzw. Linagliptin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus Quelle: (IQVIA 2018; Wilke et al. 2014; eigene Berechnungen)</p>																																

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
Empagliflozin/ Linagliptin (GLYXAMBI®)	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin ^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	38.995 – 40.993
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin ^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	644 – 671
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin ^a den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	2.485 – 2.930
a: Linagliptin als Monopräparat bzw. Linagliptin/Metformin als Kombinationspräparat sind in Deutschland nicht verfügbar. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus Quelle: (IQVIA 2018), eigene Berechnungen			

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 (Tabelle 3-2) ergibt sich aus der Auswertung von Patienten mit T2DM, bei denen Metformin und/oder Sulfonylharnstoff + Empagliflozin den Blutzucker nicht ausreichend senken, unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Alter der Patienten. Die Spanne gibt die Auswertung per IMS[®] Disease Analyzer (ca. 3 % der GKV-Patienten) und die Auswertung per IMS[®] LRx (61,2 % der GKV-Rezepte) wieder (IQVIA 2018).

Der Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Insulin ergibt sich aus den substanzspezifischen Vorteilen der beiden Einzelwirkstoffe Empagliflozin und Linagliptin (siehe Modul 4, insb. Modul 4.4). Diese Vorteile

werden auch in der aktuellen Praxisempfehlung der DDG „Therapie des Typ-2-Diabetes“ betont (Landgraf et al. 2018):

- „Eine orale Dreifachkombination ohne hypoglykämisierende Substanzen (Metformin + DPP-4-Inhibitor + SGLT-2-Inhibitor) hat Vorteile gegenüber einer Therapieeskalation mit Insulin in Bezug auf Hypoglykämieereignisse und Gewicht.“
- „Eine orale Dreifachtherapie ist in der Kombination von Metformin, einem DPP-4-Inhibitor und einem SGLT-2-Hemmer eine sichere und effektive Therapie.“

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 3.2 erforderlichen Daten sind Informationen auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (www.iqwig.de) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (www.akdae.de). Außerdem wurden fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie hinzugezogen. 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. 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 Daten zur Epidemiologie wurden auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts (RKI) (www.rki.de), der Gesundheitsberichterstattung der Bundes (Gesundheitsberichterstattung des

Bundes 2018) und des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) (Statistisches Bundesamt 2015, 2018) recherchiert. Die Veröffentlichungen Tamayo et al. und Goffrier et al. (Goffrier et al. 2017; Tamayo et al. 2016) wurde zur Bestimmung der T2DM-Prävalenz herangezogen.

Zur Herleitung der Anzahl an GKV-Patienten bzw. der Gesamtzahl an Patienten (unabhängig von der Versicherungsart) in der Zielpopulation wurden Zahlen des Statistischen Bundesamtes, des Bundesministeriums für Gesundheit und ein Bericht von IQVIA herangezogen (Bundesministerium für Gesundheit 2019; IQVIA 2018; Statistisches Bundesamt 2018). Zum Nachweis der Repräsentativität und Validität des Disease Analyzers im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Daten wurden entsprechende Fachpublikationen sowie ein Bericht von IQVIA herangezogen (Becher et al. 2009; IQVIA 2018; Rathmann et al. 2018).

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. 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: 29.11.2018.
2. 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: 21.11.2018.
3. American Diabetes Association 2019. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care* 42 (Supplement 1), S. 1–204.
4. BÄK, KBV und AWMF 2014. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: 1. Auflage, 2013, Version 4, AWMF-Register-Nr.: nvl-001g*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.11.2018.
5. BÄK, KBV und AWMF 2015. *Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 6*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf>, abgerufen am: 29.11.2018.
6. BÄK, KBV und AWMF 2016. *Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: 1. Auflage 2011, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-001e*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-neuropathie-1aufl-vers5-lang.pdf>, abgerufen am: 21.11.2018.
7. 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.

8. Boehme M. W. J., Buechele G., Frankenhauser-Mannuss J. et al. 2015. *Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany—a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance*. BMC public health 15 (n.a.), S. 855.
9. Bundesministerium für Gesundheit 2011. *Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung: (GKV-Versorgungsstrukturgesetz - GKV-VStG)*. Verfügbar unter: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl111s2983.pdf, abgerufen am: 07.03.2019.
10. Bundesministerium für Gesundheit 2012. *Verordnung zur Umsetzung der Vorschriften über die Datentransparenz (Datentransparenzverordnung - DaTraV)*. Verfügbar unter: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl112s1895.pdf, abgerufen am: 07.03.2019.
11. Bundesministerium für Gesundheit 2018. *Risikostrukturausgleich (RSA)*. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/risikostrukturausgleich.html>, abgerufen am: 08.03.2019.
12. Bundesministerium für Gesundheit 2019. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.
13. Das S. R., Everett B. M., Birtcher K. K. et al. 2018. *2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways*. Journal of the American College of Cardiology 72 (24), S. 3200–3223.
14. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J. et al. 2018. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 41 (12), S. 2669–2701.
15. Diapedia 2019. *The St. Vincent declaration on the treatment of diabetes*. Verfügbar unter: <https://www.diapedia.org/management/8105473810/the-st-vincent-declaration-on-the-treatment-of-diabetes>, abgerufen am: 04.04.2019.
16. EMA 2018. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trajenta: Juli 2018*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
17. EMA 2019a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi. Data on file*.
18. EMA 2019b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Februar 2019*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.05.2019.
19. G-BA 2016. *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 - Empagliflozin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.

20. G-BA 2017. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2016-B-046 Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. Data on File.*
21. G-BA 2019. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinien/DMP-A-RL).* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1788/DMP-A-RL_2019-01-17_iK-2019-04-01.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018. *Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe.* Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=21685239&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=15298428, abgerufen am: 04.12.2018.
23. Goffrier B., Schulz M. und Bätzing-Feigenbaum J. 2017. *Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. DOI: 10.20364/VA-17.03.* Verfügbar unter: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=79>, abgerufen am: 29.11.2018.
24. Grundy S. M., Brewer, H Bryan Jr, Cleeman J. I., Smith, Sidney C Jr und Lenfant C. 2004. *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition.* Circulation 109 (3), S. 433–438.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. IQVIA 2018. *IMS® Disease Analyzer: Quantifizierung von Zielpopulationen für GLYXAMBI (Stand 08/2018). Data on File.*
29. Jacobs E. und Rathmann W. 2019. *Epidemiologie des Diabetes in Deutschland*, in: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2019.* Die Bestandsaufnahme. Kirchheim + Co., S. 9–20.
30. 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.

31. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2018. *DISEASE-MANAGEMENT-PROGRAMME*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/dmp.php>, abgerufen am: 30.11.2018.
32. 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.
33. Landgraf R., Kellerer M., Fach E et al. 2018. *DDG-Praxisempfehlung: Therapie des Typ-2-Diabetes. Supplement*. *Diabetologie und Stoffwechsel* 13 (S02), S. 144–165.
34. 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.
35. 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.
36. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2012. *Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. *Diabetologie und Stoffwechsel Supplement* 2 (7), S. 83–200.
37. McGuire D. K., Alexander J. H., Johansen O. E. et al. 2019. *Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA*. *Circulation* 139 (3), S. 351–361.
38. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012. *Verordnungshäufigkeit von Antihypertensiva bei Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Altersgruppen: Poster Nr. PS1-1*. 36. Wissenschaftlicher Kongress der DHL®/ Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 2012, Berlin.
39. PMV Forschungsgruppe 2013. *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*.
40. Raedler L. A. 2015. *Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin): A Dual-Acting Oral Medication Approved for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes*. *American health & drug benefits* 8 (Spec Feature), S. 171–175.
41. Rathmann W., Bongaerts B., Carius H.-J., Kruppert S. und Kostev K. 2018. *Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database*. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 56 (10), S. 459–466.
42. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O. E. et al. 2019. *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 321 (1), S. 69–79.
43. 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.
44. 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: 30.11.2018.

45. Statistisches Bundesamt 2018. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011*. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html, abgerufen am: 05.12.2018.
46. Tamayo T., Brinks R., Hoyer A., Kuß O. S. und Rathmann W. 2016. *The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany*. Deutsches Arzteblatt international 113 (11), S. 177–182.
47. Tchernof A. und Després J.-P. 2013. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. Physiological Reviews 93 (1), S. 359–404.
48. Tönnies T., Röckl S., Hoyer A. et al. 2019. *Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040*. Diabetic Medicine 00 (n.a.), S. 1–9.
49. 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.
50. 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: 29.11.2018.
51. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. The New England journal of medicine 373 (22), S. 2117–2128.

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.

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 0). 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				
Empagliflozin/ Linagliptin Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	1x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Kombinationspartner				
Metformin Metformin AbZ Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	2-3x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Glimepirid Glimepirid Heumann Tabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	1x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Glibenclamid Glibenclamid AbZ Tabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	1-3x täglich	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)				
Humaninsulin HUMINSULIN Basal (NPH) f. Pen Injektionssuspension	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	1-2x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Metformin Metformin AbZ Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	2-3x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Empagliflozin ^a JARDIANCE Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	1x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a			

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)
Liraglutid ^a VICTOZA Injektionslg. in einem Fertipen	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	1x täglich	Kontinuierlich	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a			
<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>				
a: bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: G-BA 2017)				

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

Hinsichtlich der in Tabelle 3-3 aufgeführten Wirkstoffe wurde von dem zu bewertenden Behandlungsszenario ausgegangen, d.h. Patienten mit T2DM, bei denen Metformin und/oder Sulfonylharnstoff zusammen mit einer der Einzelsubstanzen der FDC Empagliflozin/Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Daraus ergeben sich folgende Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen: Die FDC Empagliflozin/Linagliptin, Metformin und die Sulfonylharnstoffe Glimperid und Glibenclamid. Hinzu kommen die Wirkstoffe, die vom G-BA in seiner ZVT benannt wurden, d.h. zu Metformin noch Empagliflozin, Liraglutid und Humaninsulin.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich gemäß der Zulassung um eine Kombinationstherapie von Empagliflozin/Linagliptin mit den bereits in der Vortherapie enthaltenden Antidiabetika Metformin und/oder Sulfonylharnstoff. Das zu bewertende Arzneimittel Glyxambi[®] (Empagliflozin/Linagliptin) wird demzufolge mit Metformin (Patientengruppe A1), Sulfonylharnstoff (Patientengruppe A2) bzw. mit Metformin + Sulfonylharnstoff (Patientengruppe A3) kombiniert.

Bei der Nicht-Eignung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit bzw. Gegenanzeigen ist Sulfonylharnstoff einzusetzen. Daraus folgt, dass bei einer Vortherapie mit Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin nicht zu einer metforminhaltigen Therapie eskaliert werden kann.

Die in Tabelle 3-3 dargestellten Behandlungsmodi basieren auf den jeweils gültigen Fachinformationen bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) der aufgeführten Arzneimittel. Diese sind zur antihyperglykämischen Therapie täglich und kontinuierlich zu verabreichen. Demnach beträgt die Behandlungsdauer pro Jahr 365 Tage. (AbZ-Pharma 2017, 2018; Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland 2019; EMA 2019; Heumann Pharma 2017; Lilly Deutschland 2019; Novo Nordisk 2017).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Empagliflozin/ Linagliptin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Filmtablette Glyxambi 10 mg/ 5 mg (10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich. Bei Patienten, die diese Anfangsdosis vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Glyxambi 25 mg/ 5 mg (25 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich erhöht werden.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)		
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kombinationspartner			
Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metformin 2- oder 3 x täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metformin täglich, verteilt auf 3 Einnahmen.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1–2 Wochen, auf 2, 3 oder 4 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5 mg Glibenclamid pro Tag.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)			
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Es gibt eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt gemäß Fachinformation bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg pro Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	(Sanofi 2018). Die verwendete Menge an Insulin ist individuell der Lebensweise des Patienten anzupassen und entsprechend von dieser abhängig (G-BA 2016).	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		
Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metformin 2- oder 3 x täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metformin täglich, verteilt auf 3 Einnahmen.	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		
Empagliflozin ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m ² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg	365
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a		
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a		
Liraglutid ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker	Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	nicht ausreichend senken (A1) ^a	werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen.	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a		
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a		
<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>			
a: bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: G-BA 2017)			

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. Patienten- gruppe	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Linagliptin				
Empagliflozin/ Linagliptin Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	365	10 mg Empagliflozin und 5 mg Linagliptin oder 25 mg Empagliflozin und 5 mg Linagliptin	3.650 – 9.125 mg Empagliflozin / 1.825 mg Linagliptin
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Kombinationspartner				
Metformin Metformin AbZ Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	365	1.000 mg oder 2.000 mg oder 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Glimepirid Glimepirid Heumann Tabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	365	1 mg oder 2 mg oder 3 mg oder 4 mg	365 mg – 2.190 mg
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)		oder 5 mg oder 6 mg	
Glibenclamid Glibenclamid AbZ Tabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	365	0,5x 3,5 mg oder 1,75 mg oder 3,5 mg oder 1,75 mg + 3,5 mg oder 2x 3,5 mg oder 1,75 mg + 2x 3,5 mg oder 3x 3,5 mg	638,75 mg – 3.832,5 mg
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)				
Humaninsulin HUMINSULIN Basal (NPH) f. Pen Injektionssuspension	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	365	38,5 I.E. – 77 I.E. ^a	14.052,5 I.E. – 28.105 I.E.
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Metformin Metformin AbZ Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	365	1.000 mg oder 2.000 mg oder 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Empagliflozin ^b JARDIANCE Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^b	365	10 mg oder 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^b			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^b			
Liraglutid ^b VICTOZA Injektionslg. in einem Fertigen	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^b	365	1,2 mg oder 1,8 mg	438 mg – 657 mg
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^b			
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^b			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Gemäß bisheriger G-BA Beschlüsse wird von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg ausgegangen, welches sich auf die amtliche Statistik „Mikrozensus 2017“ bezieht (Quelle: Statistisches Bundesamt 2018). Der G-BA selbst verweist in den tragenden Gründen zu mehreren Beschlüssen wie beispielsweise zu Empagliflozin und Ertugliflozin/Sitagliptin bereits darauf, dass das Körpergewicht von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem per Mikrozensus ermittelten Durchschnittswert von 76,3 bzw. 77,0 kg liegen kann (G-BA 2016, 2018; Statistisches Bundesamt 2014, 2018). Erste Daten einer aktuellen Versorgungsforschungsstudie zeigen, dass die Durchschnittswerte im oberen Bereich der hier angegebenen Spanne liegen.</p> <p>Gemäß Fachinformationen liegt der durchschnittliche Insulinverbrauch bei 0,5 I.E. bis 1 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht</p> <p>b: bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: G-BA 2017)</p>				

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 Dosierung von Empagliflozin/Linagliptin beträgt 10 mg/5 mg oder 25 mg/5 mg einmal täglich (EMA 2019).

Für Metformin wird eine Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation von 1.000 bis 3.000 mg pro Tag gegeben (AbZ-Pharma 2017). Für Empagliflozin wird eine Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation von 10 mg bis 25 mg pro Tag gegeben (Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland 2019). Für Glimepirid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation von 1,0 mg bis 6,0 mg pro Tag gegeben (Heumann Pharma 2017). Für Glibenclamid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation zwischen 1,75 mg und 10,5 mg pro Tag gegeben (AbZ-Pharma 2018). Für Liraglutid wird eine Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation von 1,2 mg bis 1,8 mg pro Tag gegeben (Novo Nordisk 2017).

Die vom G-BA vorgeschlagene ZVT enthält Humaninsulin sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid (G-BA 2017). Die genannten Antidiabetika werden jeweils gemäß Fachinformation verabreicht.

Humaninsulin, hier beispielhaft Huminsulin® (Lilly Deutschland 2019) ist in unterschiedlichen Formulierungen (Basal NHP, Normal- oder Mischinsulin), in der Wirkstärke 100 Internationale Einheiten (I.E.) pro 1 ml erhältlich. Dosierung und Therapieschema sind patientenindividuell vom Arzt an Stoffwechsellage und Bedürfnis des Patienten anzupassen.

Für das Körpergewicht wird gemäß den bisherigen G-BA Beschlüssen von dem in der aktuellen amtlichen Statistik, hier „Mikrozensus 2017“, ermittelten Wert von durchschnittlichen 77,0 kg ausgegangen (Statistisches Bundesamt 2018). In der Versorgungspraxis orientiert sich der Insulinverbrauch eines Patienten mit T2DM jedoch an einem deutlich höheren durchschnittlichen Körpergewicht. Der G-BA selbst verweist in den tragenden Gründen bereits darauf, dass das Körpergewicht eines Patienten / einer Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem im Mikrozensus ermittelten Durchschnittsgewicht liegen kann, beispielsweise bei den Beschlüssen zu Empagliflozin und Ertugliflozin/Sitagliptin (G-BA 2016, 2018).

In einer von Boehringer Ingelheim aktuell durchgeführten Versorgungsforschungsstudie mit ausschließlich neu auf Insulin eingestellten Patienten liegen die durchschnittlichen Insulinverbräuche im oberen Bereich der hier angegebenen Spanne⁴.

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

⁴ Publikation wurde eingereicht

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten, PZN 12668832	109,60 (10 mg/5 mg Filmtabletten, 30 Stück)	102,37
Glyxambi 10 mg/5 mg Filmtabletten, PZN 12668849	339,71 (10 mg/5 mg Filmtabletten, 100 Stück)	319,74
Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten, PZN 12668890	109,60 (25 mg/5 mg Filmtabletten, 30 Stück)	102,37
Glyxambi 25 mg/5 mg Filmtabletten, PZN 12668909	339,71 (25 mg/5 mg Filmtabletten, 100 Stück)	319,74
Metformin		
Metformin AbZ 500 mg; 180 Filmtabletten, PZN 1725082 (FB)	16,18 (500 mg Filmtabletten, 180 Stück)	14,41
Metformin AbZ 850 mg; 180 Filmtabletten, PZN 1725053 (FB)	18,05 (850 mg Filmtabletten, 180 Stück)	16,28
Metformin AbZ 1.000 mg; 180 Filmtabletten, PZN 1725076 (FB)	18,78 (1.000 mg Filmtabletten, 180 Stück)	17,01

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
Glimepirid		
Glimepirid Heumann 1 mg; 180 Tabletten, PZN 1696943 (FB)	16,87 (1 mg Tabletten, 180 Stück)	15,10
Glimepirid Heumann 2 mg; 180 Tabletten, PZN 1694625 (FB)	27,18 (2 mg Tabletten, 180 Stück)	25,41
Glimepirid Heumann 3 mg; 180 Tabletten, PZN 1694571 (FB)	39,53 (3 mg Tabletten, 180 Stück)	37,76
Glimepirid Heumann 4 mg; 180 Tabletten, PZN 1693790 (FB)	50,35 (4 mg Tabletten, 180 Stück)	48,58
Glimepirid Heumann 6 mg; 180 Tabletten, PZN 1693761 (FB)	82,53 (6 mg Tabletten, 180 Stück)	80,76
Glibenclamid		
Glibenclamid AbZ 1,75 mg; 180 Tabletten, PZN 1725047 (FB)	14,49 (1,75 mg Tabletten, 180 Stück)	12,72
Glibenclamid AbZ 3,5 mg; 180 Tabletten, PZN 1725018 (FB)	14,93 (3,5 mg Tabletten, 180 Stück)	13,16
zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)		
Humaninsulin		
HUMINSULIN Basal (NPH) f. Pen Injektionssuspension, PZN 7273669 (FB), 10 x 3 ml (I.E./ml); 1 ml enthält 100 I.E. Insulin-Isophan (human)	89,64	81,65
Metformin		
Metformin AbZ 500 mg; 180 Filmtabletten, PZN 1725082 (FB)	16,18 (500 mg Filmtabletten, 180 Stück)	14,41
Metformin AbZ 850 mg; 180 Filmtabletten, PZN 1725053 (FB)	18,05 (850 mg Filmtabletten, 180 Stück)	16,28
Metformin AbZ 1.000 mg; 180 Filmtabletten, PZN 1725076 (FB)	18,78 (1.000 mg Filmtabletten, 180 Stück)	17,01

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		
JARDIANCE 10 mg, 100 Filmtabletten, PZN 10262072	192,34 (10 mg Filmtabletten, 100 Stück)	180,53
JARDIANCE 25 mg, 100 Filmtabletten, PZN 10262132	192,34 (25 mg Filmtabletten, 100 Stück)	180,53
Liraglutid		
VICTOZA 6 mg/ml Injektionslg. in einem Fertigpen, PZN 3277707, 10 x 3 ml; 1 ml enthält 6 mg Liraglutid	570,64	537,88
Quellen: Preis und Produktstand Empagliflozin/Linagliptin (IFA GmbH 2019). Preis und Produktstand der sonstigen genannten Artikel: 01.03.2019 (Lauer-Fischer 2019) a: bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: G-BA 2017)		

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

Zur Darstellung der Kosten von Empagliflozin/Linagliptin, seiner möglichen Kombinationspartner und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde ausgehend vom Apothekenverkaufspreis (AVP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet. Bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln (Metformin, Glimperid, Glibenclamid, Humaninsulin) wurde der GKV-relevante Preis ausgehend von den Festbeträgen entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet. Mögliche Ablösungen von Herstellerabschlägen wurden entsprechend berücksichtigt.

Mit Ausnahme von Empagliflozin/Linagliptin wurden sämtliche der in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Festbeträge der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.03.2019) und mit den aktuellen Festbeträgen abgeglichen (GKV-Spitzenverband 2019b; Lauer-Fischer 2019).

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V wie folgt berechnet (BMJV 1988):

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

Vom AVP wurde gemäß § 130 Abs. 1 SGB V ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung abgezogen (Lauer-Fischer 2019).

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, sofern er nicht abgelöst wurde.

Für Glyxambi® fallen nach § 130a SGB V gesetzliche Herstellerabschläge in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ohne Mehrwertsteuer) an. Für die weiteren Arzneimittel wurde der jeweilige Herstellerrabatt der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2019) .

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 0). 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 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Keine	Keine	Keine
Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Keine	Keine	Keine
Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Keine	Keine	Keine
zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)				
Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Blutzuckerteststreifen	1–3/Tag	365–1095
		Lanzetten	1–3/Tag	365–1095
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Stechhilfe ^b	1 Stechhilfe (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25

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
		Nadeln zur Insulinapplikation	1–2/Tag	365–730
		Insulin-Pen ^b	1 Insulin-Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Humaninsulin + Empagliflozin ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	Blutzuckerteststreifen	1–3/Tag	365–1095
		Lanzetten	1–3/Tag	365–1095
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a	Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Stechhilfe ^b	1 Stechhilfe (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a	Nadeln zur Insulinapplikation	1–2/Tag	365–730
		Insulin-Pen ^b	1 Insulin-Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Humaninsulin + Liraglutid ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	Blutzuckerteststreifen	1–3/Tag	365–1095
		Lanzetten	1–3/Tag	365–1095
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin	Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25

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
	oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a	Stechhilfe ^b	1 Stechhilfe (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1–2/Tag	365–730
		Insulin-Pen ^b	1 Insulin-Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Blutzuckerteststreifen	1–3/Tag	365–1095
		Lanzetten	1–3/Tag	365–1095
		Blutzuckermessgerät	1 Messgerät (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Stechhilfe ^b	1 Stechhilfe (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
		Nadeln zur Insulinapplikation	1–2/Tag	365–730
		Insulin-Pen ^b	1 Insulin-Pen (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Quellen: AbZ-Pharma 2017, 2018; Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland 2019; Heumann Pharma 2017; IQWiG 2016; Lilly Deutschland 2019; Novo Nordisk 2017 a: bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Quelle: G-BA 2017) b: Quelle: IQWiG 2016				

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 die zweckmäßigen Vergleichstherapien aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (AbZ-Pharma 2017, 2018; Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland 2019; EMA 2019; Heumann Pharma 2017; Novo Nordisk 2017).

Für Empagliflozin/Linagliptin, Metformin und Empagliflozin sind laut Fachinformationen, abhängig von der Nierenfunktion des Patienten, regelmäßige Kontrollen (vor Beginn und dann mindestens einmal jährlich) der Nierenwerte durchzuführen. Aufgrund der patientenindividuellen Durchführung der Nierenfunktionstests, werden die Kosten nicht als regelhafte GKV-Zusatzkosten bewertet. Dasselbe Vorgehen ergibt sich auch für andere Laborleistungen, wie z. B. die Messung der Blutfettwerte. Bei den Sulfonylharnstoffen (Glimepirid und Glibenclamid) sowie Humaninsulin sind zusätzliche Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören die verpflichtende Initialmessung sowie die begleitenden Kontrollen des Blut- und Harnzuckers.

In den Fachinformationen ist gefordert, dass Injektionsgeräte keine anderen Arzneimittel oder Arzneimittelreste enthalten dürfen. Außerdem wird empfohlen, die Nadeln zur Applikation nicht wiederzuverwenden. Nach jeder Injektion sind die Nadeln zu entsorgen (Lilly Deutschland 2019).

Gemäß des G-BA Beschlusses vom 23.01.2014 zu Therapiekosten bei einer Humaninsulintherapie fallen ein- bis zweimal täglich Kosten für die Nadeln zur Applikation des Humaninsulins an (G-BA 2014). Zusätzlich wird eine entsprechende Applikationshilfe (Insulin-Pen) benötigt, welche im Leistungskatalog der GKV enthalten ist und erstattet wird. Ausgehend von einer durchschnittlichen Nutzungsdauer von vier Jahren werden die Anschaffungskosten gleichmäßig über einen Zeitraum von vier Jahren abgeschrieben.

Für die ordnungsgemäße Durchführung einer Blutzuckermessung sind als weitere Hilfsmittel ein Blutzuckermessgerät und eine Stechhilfe inklusive dazugehöriger Lanzetten notwendig. Der Einsatz ergibt sich zwingend aus den geltenden Fach- und Gebrauchsinformationen, da die Blutzuckermessung ohne diese Hilfsmittel nicht möglich, aber für die korrekte Insulindosierung unverzichtbar ist. Alle genannten Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis gelistet, gehören zur Leistungspflicht der GKV und werden im Rahmen der Kostenberechnung betrachtet. Die Mehrfachanwendung von Lanzetten ist nach Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem Risiko von möglichen Infektionen und Verunreinigungen verbunden ist. Gemäß des G-BA-Beschlusses vom 23.01.2014 zu den Therapiekosten im Rahmen einer Humaninsulintherapie wird eine ein- bis dreimal tägliche Messung zu Grunde gelegt (G-BA 2014).

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
Blutzuckerteststreifen	0,37 ^a
Lanzetten	0,02 ^b
Einmalnadeln zur Applikation von Liraglutid	0,29 ^c
Einmalnadeln zur Applikation von Insulin	0,17 ^d
Blutzuckermessgerät	12,00 ^e
Stechhilfe	5,00 ^f
Insulin-Pen	47,09 ^g
Quelle: Lauer-Fischer (Stand 01.03.2019), jeweils Darstellung der preisgünstigsten Packung/ des preisgünstigsten Gerätes a: Anzahl Teststreifen/Packung =50 St. (Taxe-VK 18,50 €) b: Anzahl Lanzetten/Packung =200 St. (Taxe-VK 3,90 €) c: Novofine 100 St. (Taxe-VK 28,75 €) d: Einmalnadeln 100 St. (Taxe-VK 16,90 €) e: Kosten für Anschaffung, durchschnittliche Nutzung über 4 Jahre mit entsprechenden zu berücksichtigenden jährlichen Kosten von 3,00 € f: Kosten für Anschaffung, durchschnittliche Nutzung über 4 Jahre mit entsprechenden zu berücksichtigenden jährlichen Kosten von 1,25 € g: Kosten für Anschaffung, durchschnittliche Nutzung über 4 Jahre mit entsprechenden zu berücksichtigenden jährlichen Kosten von 11,77 €	

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 Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Einmalnadeln zur Applikation von Insulin und Liraglutid sowie des Blutzuckermessgeräts wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe entnommen. Aufgeführt sind jeweils die preisgünstigsten Packungen bzw. das preisgünstigste Gerät, für das ein Apothekenverkaufspreis ausgewiesen war.

Für Humaninsulin ergeben sich aus den Tabellen 3-7 und 3-8 jährliche Kosten durch Blutzuckerteststreifen (135,05 €– 405,15 €), Lanzetten (7,30 €– 21,90 €), Einmalnadeln zur Insulinapplikation (62,05 € – 124,10 €) sowie einmalige Anschaffungskosten eines Blutzuckermessgeräts (12,00 €), einer Stechhilfe (5,00 €) und eines Insulin-Pens (47,09 €). Die Angaben zu den entsprechenden Kosten wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe[®] entnommen (Lauer-Fischer 2019).

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:				
Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Keine	Keine	Keine
Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Keine	Keine	Keine
Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)				
Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Stechhilfe, Insulin-Pen, Einmalnadeln zur Insulinapplikation)	220,42 – 567,17	8.595.277,90 – 23.249.999,81
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den			547.743,70 - 1.661.808,10

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)			
Humaninsulin + Empagliflozin ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Stechhilfe, Insulin-Pen, Einmalnadeln zur Insulinapplikation)	220,42 – 567,17	2.733.208,00 – 10.532.346,90
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a			29.977,12 – 172.419,68
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a			191.104,14 – 752.634,59
Humaninsulin + Liraglutid ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1) ^a	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Stechhilfe, Insulin-Pen, Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Einmalnadeln zur Liraglutid-Gabe)	326,27 – 673,02	4.045.748,00 – 12.497.981,40
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2) ^a			44.372,72 – 204.598,08
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3) ^a			282.876,09 – 893.097,54

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A2)	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät, Stechhilfe, Insulin-Pen, Einmalnadeln zur Insulinapplikation)	220,42 – 567,17	141.950,48 – 380.571,07
a: Unter Berücksichtigung des Anteils kardiovaskulärer Patienten in der GKV-Zielpopulation, siehe Tabelle 3-K				

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.

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

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 ^b
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Empagliflozin/Linagliptin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Empagliflozin/Linagliptin	1.167,03	47.787.202,65 – 52.082.016,43
		Metformin	58,44 – 103,48	
		Summe pro Patient:	1.225,47 - 1.270,51	
Empagliflozin/Linagliptin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonyl- harnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blut- zucker nicht ausreichend senken (A2)	Empagliflozin/Linagliptin	1.167,03	768.176,08 – 892.960,09
		Sulfonylharnstoff	25,79 – 163,76	
		Summe pro Patient:	1.192,82 – 1.330,79	
Empagliflozin/Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Empagliflozin/Linagliptin	1.167,03	3.109.381,10 – 4.202.411,10
		Metformin	58,44 – 103,48	
		Sulfonylharnstoff	25,79 – 163,76	
		Summe pro Patient:	1.251,26 – 1.434,27	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)				
Humaninsulin + Metformin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Humaninsulin	383,25 – 766,50	27.464.322,80 – 63.123.939,45
		Metformin	58,44 – 103,48	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Zusatzkosten (Tabelle 3-9)	220,42 – 567,17	
Summe pro Patient:		662,11 – 1.437,15		
		Humaninsulin	383,25 – 766,50	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Humaninsulin + Empagliflozin ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Empagliflozin	658,93	16.922.627,80 – 40.252.512,60
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonyl- harnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blut- zucker nicht ausreichend senken (A2)	Zusatzkosten (Tabelle 3-9)	220,42 – 567,17	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Summe pro Patient:	1.262,60 – 1.992,60	
Humaninsulin + Liraglutid ^a	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A1)	Humaninsulin	383,25 – 766,50	27.052.079,08 – 68.739.558,78
		Liraglutid	1.308,84 – 1.963,26	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonyl- harnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blut- zucker nicht ausreichend senken (A2)	Zusatzkosten (Tabelle 3-9)	326,27 – 673,02	
	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken (A3)	Summe pro Patient:	2.018,36 – 3.402,78	
Humaninsulin	Erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonyl- harnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blut- zucker nicht ausreichend senken (A2)	Humaninsulin	383,25 – 766,50	388.763,48 – 894.892,57
		Zusatzkosten (Tabelle 3-9)	220,42 – 567,17	
		Summe pro Patient:	603,67 – 1.333,67	
<p>a: Unter Berücksichtigung des Anteils kardiovaskulärer Patienten in der GKV-Zielpopulation, siehe Tabelle 3-K (Quelle: G-BA 2017).</p> <p>b: 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 für die GKV wurden die geltenden Festbeträge und die Herstellerrabatte aus der Lauer-Taxe zugrunde gelegt. Im Allgemeinen ist mit Arzneimitteln zum Festbetrag eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleistet (§ 35 Abs. 5 SGB V). Die Berechnung erfolgte auf Grundlage der geltenden Festbeträge sowie der Herstellerrabatte und dem Apotheken-Abschlag.

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

Für Empagliflozin/Linagliptin wurde die 100-Stück-Packung herangezogen (GKV-relevanter Preis pro Packung von 319,74 € für die 10 mg+5 mg und 25 mg+5 mg Dosierung). Von diesen Handelsformen werden bei einer einmal täglichen Einnahme einer 10 mg+5 mg Tablette pro Patient pro Jahr 3,65 Packungen benötigt. Daraus ergeben sich 1167,05 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr.

Für Metformin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 1.000 mg herangezogen (17,01 € 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. Daraus ergeben sich 34,49 € bis 103,48 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr.

Für Glimperid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärken 1 mg und 6 mg herangezogen (15,10 € für 180 Tabletten à 1 mg und 80,76 € 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. Dies entspricht 30,62 € bis 163,76 € GKV-relevanten Kosten pro Patient und Jahr.

Für Glibenclamid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 3,5 mg herangezogen (13,16 € für 180 Tabletten à 3,5 mg). Bei einem täglichen Verbrauch von 1,75 mg bis 10,5 mg gemäß der Fachinformation werden von dieser Packungsgröße pro Patient und Jahr 1,01 bis 6,08 Packungen benötigt (laut Fachinformation sind die Tabletten brechbar und können auch in 0,5 Einheiten der Tabletten eingenommen werden). Daraus ergeben sich 12,90 € bis 80,06 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr.

Für Liraglutid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 6 mg/ml herangezogen (537,88 € für 10x3 ml Fertigspritzen). Bei einem täglichen Verbrauch von 1,2 mg bis 1,8 mg gemäß der Fachinformation werden von dieser Packungsgröße pro Patient und Jahr 2,4 bis 3,6 Packungen benötigt. Daraus ergeben sich 1.308,84 € bis 1.963,26 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr.

In der Leitlinienrecherche des IQWiG wird bei einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe 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 lang wirksamen (NPH-) Humaninsuline herangezogen (Handelsform 100 I.E. Injektionslösung, 10x3 ml Fertigspritzen à 81,65 € GKV-relevante Kosten pro Packung). Bei einem täglichen Verbrauch von 38,5 I.E. bis 77 I.E. (siehe Abschnitt 3.4.12) werden von dieser Packungsgröße pro Patient pro Jahr in der Minimalkostenkombination 4,68 Packungen und in der Maximalkostenkombination 9,37 Packungen benötigt. Dies ergibt GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr in Höhe von 382,46 € bis 764,92 €

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.

Kontraindikationen

Glyxambi ist kontraindiziert beim Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, einen anderen SGLT-2 oder DPP-4-Inhibitor, oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Therapieabbrüche

Die Anteile der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses lagen in den Zulassungsstudien von Glyxambi insgesamt niedrig. In der Studie 1275.9 brachen je 2 Patienten (1,8 %) unter Linagliptin + Empagliflozin 10 mg bzw. Linagliptin + Placebo die Behandlung mit Glyxambi aufgrund von Unerwünschten Ereignissen ab. In der Behandlungsgruppe mit Linagliptin + Empagliflozin 25mg gab es keine Therapieabbrüche aufgrund von UE (Boehringer Ingelheim 2016b). In der Studie 1275.10 waren es entsprechend Empagliflozin 10mg + Linagliptin 4 Patienten (3,2 %), Empagliflozin 10mg+Placebo 3 Patienten (2,3 %), Empagliflozin 25 mg + Linagliptin 3 Patienten (2,7 %), Empagliflozin 25 mg + Placebo 3 Patienten (2,7 %) (Boehringer Ingelheim 2016a). Der Anteil an Therapieabbrüchen im deutschen Versorgungskontext ist entsprechend niedrig einzuschätzen.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen bei der Wahl eines Medikaments haben in der gesundheitspolitischen/-wissenschaftlichen Diskussion in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Das IQWiG hat hierzu in Pilotprojekten zwei Verfahren getestet: Zum einen den Analytic Hierarchy Process, zum anderen die Conjoint Analysis (IQWiG 2013).

Basierend auf einem Discrete Choice Experiment von Gelhorn et al. (Gelhorn et al. 2013) wurden von April 2012 bis Mai 2012 die Präferenzen von 100 erwachsenen Patienten mit frühem und fortgeschrittenem T2DM aus Großbritannien zu Attributen von OAD untersucht (Gelhorn et al. 2013). Die für die Patienten bedeutsamsten Faktoren waren Wirksamkeit, hypoglykämische Ereignisse, Gewichtsveränderung und gastrointestinale Nebenwirkungen / Übelkeit.

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 einer analogen Studie in Deutschland wurde ein Discrete Choice Experiment mit 600 erwachsenen T2DM-Patienten zur Bestimmung der Patientenpräferenz bei der medikamentösen Behandlung des T2DM durchgeführt (Gelhorn et al. 2014). Die relative Relevanz der untersuchten Attribute wurde ermittelt wie folgt (in absteigender Reihenfolge): Therapie (-eskalation) bei dauerhaft unkontrolliertem Blutzucker, Hypoglykämien, Gewichtsveränderung, Wirksamkeit, Gastrointestinale Nebenwirkungen, Harnwegs- und Genitalinfektionen und Veränderung des Blutdrucks. Diese Ergebnisse spiegeln die Patientenpräferenzen der deutschen Bevölkerung wider und sind konsistent zu denen des in Großbritannien durchgeführten Discrete Choice Experiments.

Glyxambi zeichnet sich aus durch die Kombination von zwei bewährten oralen Antidiabetika, die bei guter blutzuckersenkender Wirksamkeit beide kein intrinsisches Hypoglykämierisiko beinhalten, nicht zu einer Gewichtszunahme führen, und nur ein geringes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen haben. Damit sind nicht nur die wichtigsten Patientenpräferenzen von Glyxambi abgedeckt, die bei in der FDC enthaltenen Substanzen zeichnen sich zusätzlich durch eine erwiesene hohe kardiovaskuläre und renale Sicherheit bzw. positive Effekte aus.

Mit der Kombination des SGLT-2-Inhibitors Empagliflozin mit dem DPP-4-Inhibitor Linagliptin steht somit ein Präparat zur Verfügung, das in besonderem Maße auf die Bedürfnisse der Patienten mit T2DM ausgerichtet ist.

Versorgungsanteile für Empagliflozin/Linagliptin

Für eine valide Schätzung des zu erwartenden Marktanteils von Empagliflozin/Linagliptin stehen keine ausreichenden Daten zur Verfügung, da die zu erwartenden Versorgungsanteile von mehreren, schwer quantifizierbaren Einflussfaktoren wie z.B. aktualisierten Leitlinien, Therapieempfehlungen oder DMP-Regelungen abhängig sind. Die Prognose des Marktanteils für Empagliflozin/Linagliptin in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten ist daher mit großer Unsicherheit verbunden. Die Erwartung ist, dass sich Empagliflozin/Linagliptin auf dem deutschen Markt etablieren wird, da es einen medizinischen Bedarf für eine wirksame und zugleich gut verträgliche und sichere orale Dreifachtherapie gibt. Aufgrund der in Deutschland vorliegenden Therapiepraxis zur Behandlung des T2DM wird der Einsatz mehrheitlich im ambulanten Bereich erwartet.

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.

Änderungen im Hinblick auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Anzahl Patienten, für die eine Behandlung mit Empagliflozin/Linagliptin im Versorgungsalltag erwartet wird. Eine quantitative Angabe ist aber auf Grundlage der derzeit zur Verfügung stehenden Informationen nicht möglich.

Gegenüber den in Tabelle 3-10 dargestellten Kosten für die gesamte Zielpopulation werden wesentlich niedrigere Gesamtkosten für Empagliflozin/Linagliptin 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 (AbZ-Pharma 2017, 2018; Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland 2019; EMA 2019; Heumann Pharma 2017; Novo Nordisk 2017)

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe (Lauer-Fischer 2019). Für die Festbeträge wurden die Preise des GKV-Spitzenverbandes herangezogen (GKV-Spitzenverband 2019a).

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/Linagliptin-Therapie) wurden aus Modul 3, Abschnitt 3.2.4 entnommen.

Die Rate der Therapieabbrüche wurde den Studienberichten der Zulassungsstudien 1275.9 und 1275.10 entnommen (Boehringer Ingelheim 2016a, 2016b). 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. AbZ-Pharma 2017. *Fachinformation Metformin AbZ 500 mg / 850 mg / 1000 mg Filmtabletten: Januar 2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001742>, abgerufen am: 02.04.2019.
2. AbZ-Pharma 2018. *Fachinformation Glibenclamid® AbZ 1,75 mg 3,5 mg Tabletten: Juli 2018*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/005294>, abgerufen am: 15.05.2019.
3. 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.
4. Boehringer Ingelheim 2016a. *Studienbericht Studie 1275.10 Document number: c02714511-02. Data on file*.

5. Boehringer Ingelheim 2016b. *Studienbericht Studie 1275.9* Document number: c02820144-02. *Data on file*.
6. Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland 2019. *Fachinformation Jardiance Filmtabletten: Februar 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021054>, abgerufen am: 15.05.2019.
7. EMA 2019. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi*. *Data on file*.
8. 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: 14.01.2019.
9. G-BA 2016. *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 - Empagliflozin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, abgerufen am: 02.04.2019.
10. G-BA 2017. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Beratungsanforderung 2016-B-046 Empagliflozin/Linagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2*. *Data on File*.
11. G-BA 2018. *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 – Ertugliflozin/Sitagliptin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5387/2018-11-01_AM-RL-XII_Ertugliflozin-Sitagliptin_D-361_TrG.pdf, abgerufen am: 04.12.2018.
12. Gelhorn H. L., Stringer S., Reinders S. und Schreeb K. 2014. *PDB128 - German Patients' Preferences for Attributes Of Type 2 Diabetes Medications*. *Value in Health* 17 (7), S. A354.
13. Gelhorn H. L., Stringer S. M., Brooks A. et al. 2013. *Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK*. *Diabetes, obesity & metabolism* 15 (9), S. 802–809.
14. GKV-Spitzenverband 2019a. *Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen: Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V: Stand 01.01.2019*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbeträge_1/festbeträge_weitere_uebersichten/_Linien_20190101_sort_FB-Gruppe.pdf, abgerufen am: 15.01.2019.
15. GKV-Spitzenverband 2019b. *Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/festbeträge/2019/festbeträge-20190101.pdf>, abgerufen am: 15.01.2019.

16. Heumann Pharma 2017. *Fachinformation Glimепirid Heumann: August 2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009587>, abgerufen am: 02.04.2019.
17. IFA GmbH 2019. *Preis und Produktstand Empagliflozin/Linagliptin. data on file*.
18. 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: 15.01.2019.
19. IQWiG 2013. *Analytic Hierarchy Process (AHP) – Pilotprojekt zur Erhebung von Patientenpräferenzen in der Indikation Depression: IQWiG-Berichte – Nr. 163*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/ga10-01-pilotstudie-analytic-hierarchy-process-in-der-indikation-majore-depression.1409.html>, abgerufen am: 15.01.2019.
20. IQWiG 2016. *Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 399*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf, abgerufen am: 03.04.2019.
21. Lauer-Fischer 2019. *Preis- und Produktstand 01.03.2019*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 03.04.2019.
22. Lilly Deutschland 2019. *Fachinformation Huminsulin®: April 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007951>, abgerufen am: 15.05.2019.
23. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Juli 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011859>, abgerufen am: 15.05.2019.
24. Sanofi 2018. *Fachinformation Insuman® Basal SoloStar®: April 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004864>, abgerufen am: 15.05.2019.
25. Statistisches Bundesamt 2014. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: 2013*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DEHeft_heft_00028967, abgerufen am: 04.04.2019.
26. Statistisches Bundesamt 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung: 2017*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 14.01.2019.

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/Linagliptin (Glyxambi®) 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 2019):

Anwendungsgebiete

Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
- wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.

(Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu untersuchten Kombinationen)

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Filmtablette Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich.

Bei Patienten, die diese Anfangsdosis vertragen und eine zusätzliche Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 1 Filmtablette Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin) einmal täglich erhöht werden.

Bei Anwendung von Glyxambi in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Patienten, die von Empagliflozin (entweder 10 mg oder 25 mg pro Tag) und Linagliptin (5 mg pro Tag) zu Glyxambi wechseln, sollten in der Fixdosiskombination die gleiche Tagesdosis von Empagliflozin und Linagliptin erhalten wie in den getrennten Tabletten. Die Metformin-Dosis sollte beibehalten werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine Nierenfunktionsstörung zu einer reduzierten blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Empagliflozin (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73m² oder einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 60 ml/min nicht erforderlich.
- Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Glyxambi begonnen werden.
- Bei Patienten, die Glyxambi vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Glyxambi-Dosis auf 10 mg Empagliflozin plus 5 mg Linagliptin einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden.
- Die Behandlung sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).
- Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten sollte Glyxambi nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht und die therapeutische Erfahrung bei solchen Patienten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird die Anwendung von Glyxambi bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten sollten jedoch die Nierenfunktion und das Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie

mit Glyxambi nicht empfohlen, da die therapeutischen Erfahrungen bei diesen Patienten sehr begrenzt sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Glyxambi Tabletten sind zum Einnehmen und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Wenn eine Dosis vergessen wird und bis zur nächsten Dosis noch 12 Stunden oder mehr verbleiben, sollte die Dosis eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die nächste Dosis sollte dann wieder zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird und bis zur nächsten Dosis weniger als 12 Stunden verbleiben, sollte die Dosis ausgelassen und dann die nächste Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden. Es sollte nicht die doppelte Menge eingenommen werden, um eine vorherige, vergessene Einnahme zu kompensieren.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen anderen Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2), einen anderen Inhibitor der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diabetische Ketoazidose (DKA)

Glyxambi sollte nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Seltene Fälle von DKA, einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich Empagliflozin erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von Empagliflozin auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer DKA muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit Empagliflozin sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit Empagliflozin fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit Empagliflozin sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten, bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und Empagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien verursachen

Empagliflozin und Linagliptin als Monosubstanzen zeigten bei alleiniger Anwendung oder in Kombination mit anderen Antidiabetika, von denen nicht bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (z. B. Metformin, Thiazolidindione), eine mit Placebo vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien. Bei Anwendung in Kombination mit Antidiabetika, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (z. B. Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin), lag die Inzidenz von Hypoglykämien bei beiden Wirkstoffen über der von Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen keine Daten zum hypoglykämischen Risiko von Glyxambi bei Anwendung mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff vor. Jedoch ist bei der Anwendung von Glyxambi in Kombination mit Antidiabetika Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Inhibitoren der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von akuter Pankreatitis beobachtet. In einer Studie zur kardiovaskulären

und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und von 0,1 % der Patienten unter Placebo eine adjudizierte akute Pankreatitis gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Glyxambi abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Glyxambi nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Überwachung der Nierenfunktion

Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Deshalb wird eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen:

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

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ kann es erforderlich sein, die Therapie mit Glyxambi zu vermeiden, die Dosis anzupassen oder die Behandlung abzusetzen (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.2). Glyxambi sollte bei einer persistierenden $eGFR$ unter $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer persistierenden $CrCl$ unter 45 ml/min abgesetzt werden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Dialysepatienten sollte Glyxambi nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Risiko für einen Volumenmangel

Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva (z. B. mit Thiaziden und Schleifendiuretika, siehe auch Abschnitt 4.5) behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

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

Harnwegsinfektionen

In klinischen Studien mit Glyxambi war die Inzidenz von Harnwegsinfektionen insgesamt zwischen den mit Glyxambi behandelten Patienten und den mit Empagliflozin oder Linagliptin behandelten Patienten vergleichbar. Die Häufigkeit war mit der Inzidenz von Harnwegsinfektionen in klinischen Studien mit Empagliflozin vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

In einem Pool von placebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit einer Dauer von 18 bis 24 Wochen war die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (siehe Abschnitt 4.8). Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt wurden, Fälle von komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis gemeldet. Über Pyelonephritis und Urosepsis wurde bei den in klinischen Studien mit Glyxambi behandelten Patienten nicht berichtet. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung mit Glyxambi in Erwägung gezogen werden

Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von nekrotisierender Fasziiitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) bei weiblichen und männlichen Patienten gemeldet, die SGLT2-Hemmer einnahmen. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert. Den Patienten sollte empfohlen werden, sich an einen Arzt zu wenden, wenn bei ihnen die Symptome Schmerzen, Berührungsempfindlichkeit, Erythem oder Schwellungen im Bereich der Genitalien oder des Perineum gleichzeitig mit Fieber oder Unwohlsein auftreten. Beachten Sie, dass im Vorfeld einer nekrotisierenden Fasziiitis Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse auftreten können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Glyxambi abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT-2-Inhibitor beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Wie bei allen Diabetes-Patienten üblich, ist es wichtig, die Patienten hinsichtlich der regelmäßigen präventiven Fußpflege zu beraten.

Leberschädigung

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

Herzinsuffizienz

Die Erfahrungen mit Empagliflozin 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. In der EMPA-REG-OUTCOME Studie wurde bei 10,1 % der Patienten vor Studienbeginn eine Herzinsuffizienz angegeben. Die Reduktion von kardiovaskulärem Tod stimmte bei diesen Patienten mit der in der Gesamtstudienpopulation überein.

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Empagliflozin fallen Urintests auf Glucose bei mit Glyxambi behandelten Patienten positiv aus.

Erhöhter Hämatokrit

Unter der Behandlung mit Empagliflozin wurde ein Anstieg des Hämatokrits beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, wurde unter der Behandlung mit Empagliflozin, insbesondere in der Dosis von 25 mg/Tag, ein höheres Risiko für Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einem Volumenmangel beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die therapeutischen Erfahrungen mit Glyxambi bei Patienten >75 Jahre sind begrenzt und bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, liegen keine Erfahrungen vor. Der Beginn einer Therapie mit Glyxambi wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bullöses Pemphigoid

Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von bullösem Pemphigoid beobachtet. In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet. Bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid sollte Glyxambi abgesetzt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Glyxambi wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt; solche Studien wurden jedoch mit den beiden Monosubstanzen durchgeführt. Auf Grundlage der Ergebnisse pharmakokinetischer Studien wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Glyxambi mit häufig verordneten Arzneimitteln keine Dosisanpassung von Glyxambi empfohlen, außer bei den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Insulin und Sulfonylharnstoffe

Insulin und Sulfonylharnstoffe können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Glyxambi kann daher eine niedrigere Dosis des Insulins oder der Sulfonylharnstoffe erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Diuretika

Empagliflozin kann den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydrierung und Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

Empagliflozin wird überwiegend unverändert ausgeschieden. Nur ein geringer Anteil wird über Uridin-5'-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGT) metabolisiert; eine klinisch relevante Wirkung von UGT-Inhibitoren auf Empagliflozin ist daher nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirkung einer Induktion von UGT auf Empagliflozin wurde nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung mit bekannten Induktoren von UGT-Enzymen sollte vermieden werden, da das Risiko einer verminderten Wirksamkeit von Empagliflozin besteht.

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.

Eine Interaktionsstudie 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.

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

Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Linagliptin

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin verringerte die Linagliptin-Exposition um 40 %, was darauf hinweist, dass die Wirksamkeit von Linagliptin bei Gabe in Kombination mit einem starken Induktor von P-Glycoprotein (P-gp) oder des Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzym CYP3A4 reduziert sein kann, insbesondere, wenn diese langfristig angewendet werden (siehe

Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung mit anderen starken Induktoren von P-gp und CYP3A4 wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis von 5 mg Linagliptin und mehrfacher Dosen von 200 mg Ritonavir, einem starken Inhibitor von P-Glykoprotein und CYP3A4, erhöhte die AUC und C_{max} von Linagliptin um etwa das 2- bzw. 3-Fache. Der ungebundene Anteil, üblicherweise weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Linagliptin, war nach der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir um das 4- bis 5-Fache erhöht. Simulationen von *Steady State*-Plasmakonzentrationen von Linagliptin mit und ohne Ritonavir zeigten, dass der Anstieg der Exposition nicht mit einer erhöhten Akkumulation verbunden ist. Diese pharmakokinetischen Veränderungen bei Linagliptin wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Demnach sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-/CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten.

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Linagliptin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin und Glibenclamid beeinflusst wird.

Wirkungen von Linagliptin auf andere Arzneimittel

Linagliptin ist ein schwacher kompetitiver sowie schwacher bis mäßiger mechanismusbasierter Inhibitor des CYP-Isoenzym CYP3A4, weist jedoch keine hemmende Wirkung auf andere CYP-Isoenzyme auf. Linagliptin ist kein Induktor von CYP-Isoenzymen. Linagliptin ist ein P-Glykoprotein-Substrat und ein schwacher Hemmer des P-Glykoprotein-vermittelten Transports von Digoxin.

Linagliptin hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Pioglitazon, Warfarin, Digoxin, Empagliflozin oder oralen Kontrazeptiva. Dies belegt *in vivo*, dass Linagliptin eine geringe Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp und organischen Kationentransportern (*Organic Cationic Transporter*, OCT) hat.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Wirkungen von Glyxambi auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität sind nicht bekannt. Wirkungen der Monosubstanzen werden im Folgenden beschrieben.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin und Linagliptin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin und Linagliptin in der Spätphase der Gestation die Plazenta passieren, jedoch ergaben sich weder mit Empagliflozin noch mit Linagliptin Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit Empagliflozin zeigten unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung (siehe

Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Glyxambi während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Glyxambi oder den Monosubstanzen zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Präklinische Studien mit Empagliflozin und Linagliptin als Monosubstanzen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glyxambi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu vermeiden, insbesondere wenn Glyxambi in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (z.B. Insulin und Analoga, Sulfonylharnstoffe).

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.

Glyxambi ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (EMA 2019). Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (EMA 2019).

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.

Es wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) erstellt (EMA 2019).

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.

Im Zulassungsverfahren wurde der Risikomanagement Plan Version 1.3 durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) akzeptiert (EMA 2016).

Wichtige identifizierte Risiken waren Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Volumenmangel, Hypoglykämien (in der Kombination mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff), Pankreatitis, Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Angioödem/Urlikaria und diabetische Ketoazidose mit atypischem Erscheinungsbild (EMA 2016).

Als wichtige potentielle Risiken wurden Blasen- und Nierentumore, Nierenfunktionsstörung, Leberschädigung, Knochenbrüche, Hautläsionen, Infektionen, Pankreaskrebs, Arthralgie, Off-label Gebrauch und Herzinsuffizienz genannt (EMA 2016).

In der Rubrik fehlender Informationen wurden pädiatrische Patienten, ältere Patienten, Schwangere/Stillende, klinische Auswirkung der Dyslipidämie, Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskuläre Sicherheit), Anwendung in Arzneimittel-Kombinationen die nicht untersucht oder zugelassen sind, gleichzeitige Behandlung mit P-gp und CYP3A4 Inhibitoren, Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberschädigung, maligne Erkrankungen (einschließlich Langzeit-Sicherheitsinformationen zu Melanomen), idiosynkratische Reaktionen und immunologische unerwünschte Ereignisse aufgeführt (EMA 2016).

Die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) im EPAR enthält zudem eine Übersicht des Pharmakovigilanz-Plans (EMA 2016), der eine Reihe nach der Zulassung geplanter Studien enthält, siehe Tabelle 3-L.

In Tabelle 3-M sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP angeführt (Boehringer Ingelheim 2019; EMA 2016). Aus dem EPAR gingen keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hervor (EMA 2016).

Tabelle 3-L: Pharmakovigilanz Plan

Studie/Aktivität ¹	Zielsetzung	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Status ²	Datum für die Einreichung des Interims- oder finalen Reports ³
Empagliflozin/Linagliptin				
5-jährige Pharmakovigilanz-Studie zur Beobachtung und Charakterisierung von Ketoazidose-Ereignissen bei Patienten, die mit empagliflozinhaltigen Arzneimitteln behandelt werden (1245.146); Kategorie 3	Bewertung des Risikos einer diabetischen Ketoazidose bei Patienten, die mit Empagliflozin behandelt werden.	Diabetische Ketoazidose mit atypischem Erscheinungsbild	Begonnen	Q4 2021
Empagliflozin				
EMPA-REG OUTCOME (1245.25); Langzeitstudie für die kardiovaskuläre Sicherheit	Bewertung der kardiovaskulären Langzeitsicherheit von Empagliflozin bei Patienten mit	Langzeitsicherheit (insbesondere kardiovaskuläre Sicherheit), Dyslipidämie, An-	Begonnen*	Ereignis getrieben, finaler Studienbericht 2015

Studie/Aktivität ¹	Zielsetzung	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Status ²	Datum für die Einreichung des Interims- oder finalen Reports ³
Kategorie 3	T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	wendung in Kombination mit GLP-1-Analoga, Harnwegs-Kanzerogenität, Knochenbrüche, fehlende Langzeitsicherheitsinformationen zu Melanomen		
PASS (1245.96) zur Bewertung des Risikos von Nieren- und Leberschädigung, Harnwegs- und Genitalinfektionen; Kategorie 3	Bewertung des Risikos von Harnwegs- und Genitalinfektionen, zur Hospitalisierung führende akute Nieren und Leberschädigungen bei mit Empagliflozin behandelten Patienten im Vergleich mit Nutzern anderer antidiabetischer Behandlungen	Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen Nierenfunktionsstörung, Leberschädigung	Begonnen	Finaler Bericht Juli 2020
PASS (1245.97) zur Bewertung des Risikos von malignen Erkrankungen des Harnwegs, mit vorhergehender Machbarkeitsstudie; Kategorie 3	Bewertung des Risikos von Nieren- oder Blasenkrebs bei mit Empagliflozin behandelten Patienten, im Vergleich mit Nutzern anderer antidiabetischer Behandlungen	Harnwegs-Kanzerogenität	Begonnen	Studienprotokoll derzeit im Review
DUS (1245.122) zur Bewertung der Charakteristika der Patienten, die eine Behandlung mit Empagliflozin beginnen, einschließlich möglicher Off-label Gebrauch; Kategorie 3	Untersuchung der Eigenschaften der Patienten, die eine Behandlung mit Empagliflozin beginnen, einschließlich möglicher Off-label Gebrauch	Off-label Gebrauch	Begonnen	Q4 2016
Nicht-klinische Untersuchungen; Kategorie 3	Untersuchung der proketogenen Mechanismen der SGLT-2 Inhibition	Diabetische Ketoazidose mit atypischem Erscheinungsbild	Begonnen	Q4 2016
Linagliptin				
1218.74 (CAROLINA) Multizentrische internationale, randomisierte, Parallel-Gruppen, doppel-blinde Studie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin versus Glimepirid bei Patienten mit T2DM mit hohem	Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin versus Glimepirid	Hypoglykämien, Pankreatitis, Verschlechterung der Nierenfunktion, Pankreas-krebs, maligne Erkrankungen, ältere Patienten >80 Jahre, Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der	Begonnen*	Interimsanalyse geplant für September 2016, finaler Studienbericht für 2020 erwartet

Studie/Aktivität ¹	Zielsetzung	Adressiertes Sicherheitsbedenken	Status ²	Datum für die Einreichung des Interims- oder finalen Reports ³
kardiovaskulären Risiko; Kategorie 3		Vorgeschichte, Herzinsuffizienz		
Kardiovaskuläre Sicherheits-Studie 1218.22 (CARMELINA) Multizentrische internationale, randomisierte, Parallel-Gruppen, doppel-blinde, placebo-kontrollierte, kardiovaskuläre Sicherheit und renale mikrovaskuläre Outcome Studie mit Linagliptin, 5 mg einmal täglich bei Patienten mit T2DM mit hohem kardiovaskulären Risiko; Kategorie 3	Kardiovaskuläre Outcome-Studie bei Patienten mit T2DM bei hohem vaskulären Risiko	Hypoglykämie, Pankreatitis, Verschlechterung der Nierenfunktion, Pankreas-krebs, maligne Erkrankungen, ältere Patienten >80 Jahre, Patienten mit einer Vorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen, Herzinsuffizienz	Begonnen*	Finaler Studienbericht für 2018 erwartet
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus; 1: Art, Titel und Kategorie (1-3); 2: Geplant oder begonnen; 3: geplant oder tatsächlich. * Studie inzwischen abgeschlossen				

Seit der Zulassung der FDC Empagliflozin/Linagliptin wurde der EU-RMP laufend aktualisiert. Die aktuelle Fassung zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist die Version 4.1 (Boehringer Ingelheim 2019). Von den in Tabelle 3-L beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten ist in der aktuellen Version nur noch die Studie 1245.146 enthalten. Die Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung sowohl nach der RMP-Fassung aus der Zulassung als auch der aktuellen Version sind zusammengefasst in Tabelle 3-M dargestellt.

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken gem. RMP Version 1.3		
Harnwegsinfektionen	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Genitalinfektionen	Hinweis in der Fachinformation in Abschnitt 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Volumenmangel	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Hypoglykämie (mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoff)	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Pankreatitis	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Angioödem/ Urtikaria	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.3 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Diabetische Ketoazidose mit atypischem Erscheinungsbild	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Wichtige identifizierte Risiken gem. RMP Version 4.1		
Komplizierte Harnwegsinfektionen	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Genitalinfektionen	Hinweis in der Fachinformation in Abschnitt 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Pankreatitis	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Diabetische Ketoazidose mit atypischem Erscheinungsbild	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.4 und 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Wichtige potentielle Risiken gem. RMP Version 1.3		
Harnwegs-Karzinogenität	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Nierenfunktionsstörung	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.2 und 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Leberschädigung	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.2 und 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Knochenbrüche	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Hautläsionen	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Infektionen	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Pankreaskrebs	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Arthralgie	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Off-label Gebrauch	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Herzinsuffizienz	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Wichtige potentielle Risiken gem. RMP Version 4.1		
Harnwegs-Karzinogenität	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Verschlechterung der Nierenfunktion	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.2 und 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Leberschädigung	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.2 und 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Knochenbrüche	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Risiko von Amputationen	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Pankreaskrebs	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Arthralgie	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Herzinsuffizienz	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Fehlende Informationen gem. RMP Version 1.3		
Pädiatrische Patienten	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Ältere Patienten	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.2 und 4.4. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Schwangere/Stillende	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Klinische Auswirkung der Dyslipidämie	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskuläre Sicherheit)	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Anwendung in Arzneimittel-Kombinationen die nicht untersucht oder zugelassen sind	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Gleichzeitige Behandlung mit P-gp und CYP 3A4 Inhibitoren	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberschädigung	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Maligne Erkrankungen (einschließlich Langzeit-Sicherheitsinformationen zu Melanomen)	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Idiosynkratische Reaktionen	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Immunologische unerwünschte Ereignisse	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Fehlende Informationen gem. RMP Version 4.1		
Ältere Patienten	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwangere/Stillende	Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6. Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Maligne Erkrankungen (einschließlich Langzeit-Sicherheitsinformationen zu Melanomen)	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
Patienten mit einer Historie von kardiovaskulären Ereignissen	Verschreibungspflichtiges Medikament	Keine
RMP: Risk-Management-Plan Quelle: (Boehringer Ingelheim 2019; EMA 2016)		

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.

3.4.5 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 RMP 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, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Glyxambi® entnommen (EMA 2019). Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurde der EPAR und der aktuelle EU-RMP verwendet (Boehringer Ingelheim 2019; EMA 2016).

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 2019. *EU Risk Management Plan for Glyxambi (empagliflozin + linagliptin), RMP version number: 4.1. data on file.*
2. EMA 2016. *Assessment report Glyxambi.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/glyxambi-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 21.11.2018.
3. EMA 2019. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi. Data on file.*

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung der Nierenfunktion	Aufgrund des Wirkmechanismus ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Deshalb wird eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen: vor Beginn einer Therapie mit Glyxambi und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich, vor Beginn einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können. (S.5, Abschnitt 4.4)	ja
Quelle: EMA 2019			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht dem Mai 2019.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand Q2/2019 (KBV 2019).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EMA 2019. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glyxambi. Data on file.
2. KBV 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_2._Quartal_2019.pdf, abgerufen am: 13.05.2019.