

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Empagliflozin (Jardiance[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 B

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

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

Stand: 14.08.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 11 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 11 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 23 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 42 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 51 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 60 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 62 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 65 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 79 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 80 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 87 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 94 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 96 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 109 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 113 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 121 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 123 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 126 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation..... | 126 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 132 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 133 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 133 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 136 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 137 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 138 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 52 |
| Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 60 |
| Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 82 |
| Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 85 |
| Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 87 |
| Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 94 |
| Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 97 |
| Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 104 |
| 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)..... | 106 |
| Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 110 |
| | |
| Tabelle 3-A: Darstellung der vom G-BA festgelegten ZVT in der jeweiligen Patientenpopulation in der Zweifachtherapie mit Empagliflozin | 9 |
| Tabelle 3-B: Erstverordnung von Antidiabetika (in Bezug auf eine inzidente Diabetes-Kohorte >40 Jahre innerhalb von 7 Jahren nach Diagnosestellung*)..... | 21 |
| Tabelle 3-C: Therapie von Typ-2-Diabetikern..... | 22 |
| Tabelle 3-D: Hypertonie-Prävalenz bei Diabetikern im Jahr 2010 (gesamt und stratifiziert nach Alter und Geschlecht)..... | 36 |
| Tabelle 3-E: Kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern (N = 30.141) | 37 |
| Tabelle 3-F: Studien zur Prävalenz von DM in Deutschland..... | 44 |
| Tabelle 3-G: Studien zur Inzidenz von DM in Deutschland..... | 47 |
| Tabelle 3-H: Berechnung der zukünftigen Entwicklung der Diabetikerzahl und Diabetesprävalenz in Deutschland | 50 |
| Tabelle 3-I: Klassifikation der Nierenfunktion | 53 |
| Tabelle 3-J: Patienten in der Empagliflozin-Zielpopulation (Wirkstoffklassenebene)..... | 59 |
| Tabelle 3-K: Patienten in der Empagliflozin-Zielpopulation (Wirkstoffebene) | 59 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 3-L: Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2012 | 115 |
| Tabelle 3-M: Therapieabbruchraten in Empagliflozin Studien..... | 117 |
| Tabelle 3-N: Relativer Wichtungsfaktor der abgefragten Faktoren unter Berücksichtigung der Anzahl eingenommener Medikamente | 119 |
| Tabelle 3-O: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (<i>Risk-Management-Plan</i>)..... | 134 |
| Tabelle 3-P: Zusätzliche Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung von Empagliflozin | 136 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM..... | 16 |
| Abbildung 3-2: Therapie des T2DM..... | 19 |
| Abbildung 3-3: Pathogenese der Hypertonie beim metabolischen Syndrom | 37 |
| Abbildung 3-4: Anstieg der 12-Monats-Prävalenz mit zunehmendem Alter | 48 |
| Abbildung 3-5: Herleitung der GKV-Zielpopulation in der Zweifachtherapie (Indikation B)..... | 56 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AAP | Apothekenabgabepreis |
| ACCORD | <i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i> |
| ADA | Amerikanische Diabetes Gesellschaft (engl. <i>American Diabetes Association</i>) |
| ADVANCE | <i>Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation</i> |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| ATC | Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation |
| AVR | Arzneiverordnungs-Report |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BMI | <i>Body mass index</i> |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung (engl. <i>chronic kidney disease</i>) |
| DDD | <i>Defined Daily Dose</i> |
| DDG | Deutsche Diabetes Gesellschaft |
| DEGAM | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin |
| DEGS | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland |
| DETECT | <i>Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment</i> |
| DGIM | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin |
| DiaRegis | Prospektives Diabetesregister zur ambulanten Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DM | Diabetes mellitus |
| DMP | <i>Disease-Management-Programm</i> |
| DPP | Dipeptidylpeptidase |
| EASD | Europäischen Gesellschaft für Diabetologie (engl. <i>European Association for the Study of Diabetes</i>) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| eGFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |

| | |
|--------|---|
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ESRD | Terminale Niereninsuffizienz (engl. <i>end-stage renal disease</i>) |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GLP-1 | <i>Glucagon-like Peptid 1</i> |
| HbA1c | Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | <i>International Unit</i> |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KV | Krankenversicherung |
| KI | Konfidenzintervall |
| NVL | Nationale VersorgungsLeitlinie |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OAD | Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika |
| PDD | verschriebene Tagesdosis (engl. <i>Prescribed Daily Dose</i>) |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGLT-2 | Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i>) |
| SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| T1DM | Diabetes mellitus Typ 1 |
| T2DM | Diabetes mellitus Typ 2 |
| UKPDS | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> |
| VADT | <i>Veterans Affairs Diabetes Trial</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

Zusammenfassung 3.1

In diesem Dossier wird der Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der Vergleichstherapie gefolgt. In der Zweifachtherapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder einem *glucagon-like* Peptid 1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten wird die Kombination Sulfonylharnstoff+Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) betrachtet.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vom G-BA wurde im Beratungsgespräch am 29.05.2013 für die Zweifachtherapie Empagliflozin mit einem OAD die Kombination Sulfonylharnstoff (Glimperid oder Glibenclamid)+Metformin als ZVT bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013). Des Weiteren führt der G-BA aus: *„wie in dem Beschluss von Saxagliptin/Metformin begründet, sind vergleichende Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid seitens des G-BA ebenfalls zu berücksichtigen. Dies gilt auch für indirekte Vergleiche.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013).

Die Zweifachtherapie Empagliflozin+Insulin wird in Modul 3C betrachtet.

Tabelle 3-A: Darstellung der vom G-BA festgelegten ZVT in der jeweiligen Patientenpopulation in der Zweifachtherapie mit Empagliflozin

| Intervention | ZVT laut G-BA | Bezeichnung im Dossier |
|--|--|------------------------|
| Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel einschließlich Insulin angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.*** | Metformin+Sulfonylharnstoff* (Glibenclamid/Glimperid)** | B |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| *bei Vorliegen einer Metforminunverträglichkeit/-kontraindikation stellt Humaninsulin die ZVT dar ** vergleichende Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind seitens des G-BA ebenfalls zu berücksichtigen ***Da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Insulin als Kombinationspartner keine Unterscheidung zwischen Zwei- und Dreifachtherapie möglich war, wird die Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin in Modul 3C dargestellt. | | |

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Datum des Beratungsgesprächs: 29.05.2013

Vorgangsnummer: 2013-B-014

Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013):

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

b) in der Zweifachtherapie mit Metformin: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid)

c) in der Zweifachtherapie mit einem DPP-4-Inhibitor: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

[...]“(Gemeinsamer Bundesausschuss 2013).

Ergänzend wird für die weiteren zugelassenen Optionen der Zweifachtherapie von Empagliflozin mit einem anderen Antidiabetikum die vom G-BA empfohlene ZVT Metformin+Sulfonylharnstoff festgelegt.

Dies wird auch vom G-BA bestätigt: *„Die Geschäftsstelle führt aus, dass unter den jetzigen Voraussetzungen davon auszugehen sei, dass für andere Zweifach-Kombinationen von Empagliflozin mit anderen Antidiabetika, als die bereits genannten, die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid/Glimepirid) ist. Es gilt gleichfalls der Hinweis, dass, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen sei (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013).*

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

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß dem Vorschlag des G-BA zur ZVT werden die Kombinationen Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel bei der Indikation B behandelt, die Kombinationen mit mehr als einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Insulin (Zwei- und Dreifachtherapie) bei der Indikation C (Module 3 und 4).

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 (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013).

Die Indikationen von Empagliflozin sind der Fachinformation zu Empagliflozin (Jardiance®) entnommen (Boehringer Ingelheim 2014).

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. Boehringer Ingelheim 2014. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®: Juni 2014*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-014 Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Data on file.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden.

Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung 3.2.1

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

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

Definition der Erkrankung

T2DM ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. In der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“, die von der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ], der Deutschen Diabetes Gesellschaft [DDG], der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin [DEGAM] und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin [DGIM] und dem Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland) herausgegeben wurde, findet sich folgende Definition der Erkrankung: *„Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Als Typ-2-Diabetes wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist“* (Bundesärztekammer et al. 2013b).

Ätiologie und Pathophysiologie

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

Das Auftreten einer Insulinresistenz wird neben erblichen Anlagen durch bestimmte Lebensgewohnheiten (Ernährung, Bewegungsmangel) begünstigt (Kellerer 2001). Ein

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

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

Die Insulinresistenz tritt daher in den meisten Fällen mit einer abdominalen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer und Häring 2011). Beide Phänomene, metabolisches Syndrom und Diabetes, sind über die schädigenden Einflüsse von zu viel freien Fettsäuren im Blut und erhöhtem Blutzucker pathophysiologisch eng miteinander verbunden, daher haben >80% aller Diabetiker ein metabolisches Syndrom (Alexander et al. 2003).

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

- *familiäre Belastung*
- *höheres Lebensalter*

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

Natürlicher Verlauf

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 (Bundesärztekammer et al. 2013b; Matthaei et al. 2011). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen bei ca. 20 bis 30% der Patienten schon diabetische Folgeerkrankungen vor (Kellerer und Häring 2011). Die Mehrzahl der Folgeerkrankungen von T2DM resultiert aus Angiopathien, wobei insbesondere Augen, Nieren, Nerven und das Herz-Kreislauf-System betroffen sind (Bundesärztekammer et al. 2013b). Klinische Ausprägung und Schwere der Gefäßveränderungen hängen von ihrer Lokalisation sowie der Größe der beteiligten Gefäßareale ab und entsprechend werden eine mikrovaskuläre und makrovaskuläre Ätiologie unterschieden (Janka 2011).

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

Makrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Herz, Gehirn sowie die peripheren Arterien. Zu den häufigsten makrovaskulären Komplikationen eines DM zählen der Myokardinfarkt und der Schlaganfall (Janka 2011). Patienten mit T2DM unterliegen einem zwei- bis vierfach

erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung und einem drei- bis siebenfach erhöhten Risiko für ein tödliches kardiales Ereignis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Haffner et al. 1998; Smiley et al. 2001). Ca. 80% aller Typ-2-Diabetiker entwickeln makrovaskuläre Komplikationen, welche die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen (Bundesärztekammer et al. 2013b). Das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch die bei T2DM häufig auftretende Komorbidität Hypertonie erhöht und eine effektive Blutdrucksenkung führt zu einer Verminderung der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen (Adler et al. 2000).

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/Krankenversicherung [KV] Hessen) (Merker et al. 2012c; PMV Forschungsgruppe 2013b). Eine Erklärung hierfür ist, dass die bei Typ-2-Diabetikern bestehende Insulinresistenz und Gewebshormone aus dem Fettgewebe durch verschiedene Mechanismen die Entwicklung eines Bluthochdrucks fördert (Aganović und Dušek 2007; Tchernof und Després 2013). Neben der Hypertonie trägt auch das bei vielen Typ-2-Diabetikern bestehende Übergewicht dazu bei, das Risiko für das Auftreten anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu fördern oder bereits vorhandene zu verstärken (Hauner 1996).

Diagnose

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

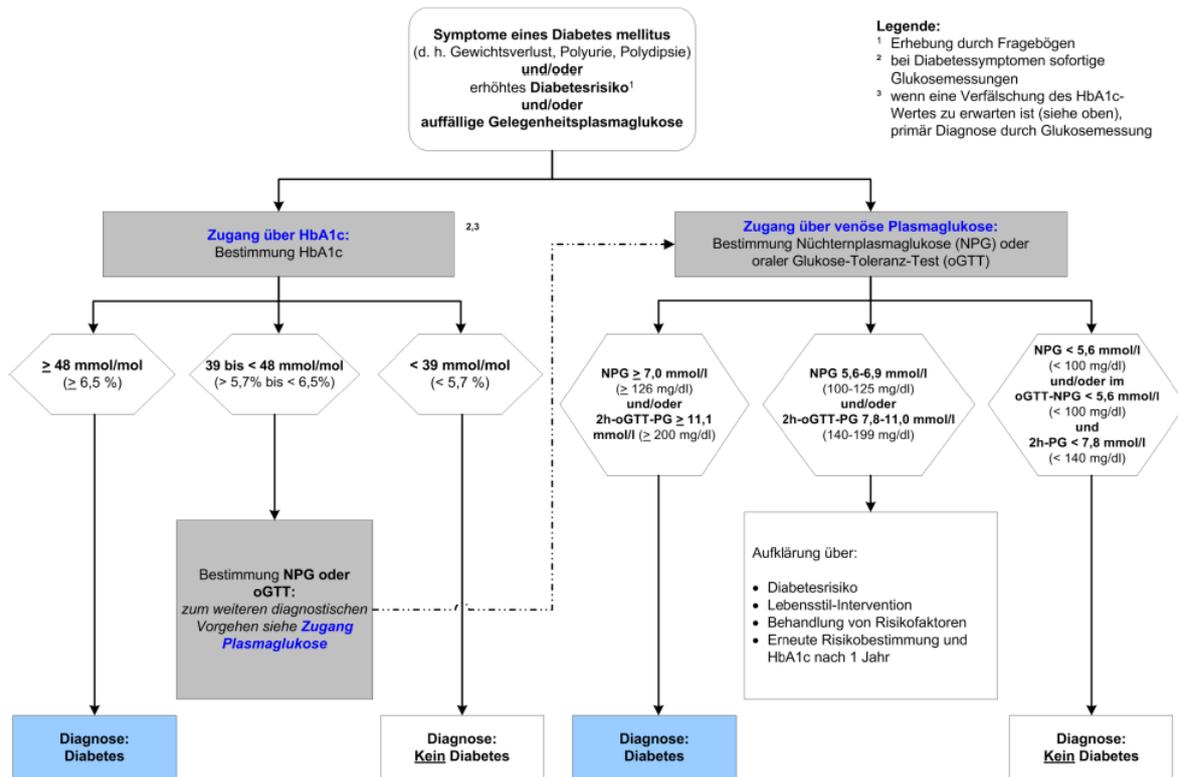


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines T2DM

Quelle: (Bundesärztekammer et al. 2013b)

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Daten von Stichtagserhebungen in deutschen hausärztlichen Praxen lassen vermuten, dass die Prävalenz von T2DM bei Männern höher ist als bei Frauen. Demnach trat T2DM mit einer Prävalenz von 15,3% (18,2% Männer und 13,2% Frauen) auf und war damit eine der häufigsten Behandlungsdiagnosen in der primärärztlichen Versorgung (Wittchen et al. 2007).

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). Aufgrund des steigenden Bevölkerungsanteils mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel kann eine Senkung des Erstmanifestationsalters des T2DM beobachtet werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Matthaei et al. 2009).

Therapieziele und Behandlungsoptionen

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

Die deutschen Leitlinien der DDG und AkdÄ sowie die NVL zur Therapie des T2DM stimmen darin überein, dass die Therapieziele für jeden Patienten individuell festgelegt werden sollen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Bundesärztekammer et al. 2013b; Matthaei et al. 2009): „*Die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes hängen unter anderem ab von: Patientenpräferenz, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, sozialen und kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitsmarktsituation).*“ (Bundesärztekammer et al. 2013b). Dabei sollen „*für folgende Parameter individualisierte Therapieziele vereinbart werden: Lebensstil, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus, Körpergewicht, Blutdruck*“ (Bundesärztekammer et al. 2013b). Wegen des progredienten Charakters der Erkrankung und der Bedeutung eventueller Komorbiditäten empfiehlt sowohl die Behandlungsleitlinie der DDG als auch die NVL einen Stufenplan für die Therapie, der sich nach der Art und dem Stadium der Erkrankung und ihrer Folgekomplikationen sowie nach den individuellen Patientenbedürfnissen richtet (Bundesärztekammer et al. 2013b; Matthaei et al. 2009). Ein entscheidender Faktor zur Beeinflussung des Behandlungserfolgs – bestehend aus glykämischer Kontrolle einerseits und Verträglichkeit und Sicherheit andererseits – ist die für den jeweiligen Patienten angemessenste Therapiewahl (Bundesärztekammer et al. 2013b). Der therapiesteuernde Parameter der Diabetesbehandlung ist der HbA1c -Wert (Matthaei et al. 2009), mit dem der durchschnittliche Plasmaglukosespiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt wird (Reinauer und Scherbaum 2009). Zur Prävention von Folgekomplikationen wird in der NVL ein HbA1c-Bereich von 6,5% bis 7,5% angestrebt (Bundesärztekammer et al. 2013b). Die therapieinduzierte Senkung des HbA1c mit insulinotrop wirkenden Antidiabetika ist mit dem Risiko von Hypoglykämien verknüpft. Daher muss die Qualität der Therapie im Zusammenhang beider Parameter, der HbA1c-Senkung und der Vermeidung von Hypoglykämien, beurteilt werden. Das Risikoprofil der Patienten und der HbA1c-Zielwert sind bei der glykämischen Kontrolle besonders zu beachten. Wie in der ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)-Studie gezeigt wurde, ist eine sehr intensive Therapie, d.h. den HbA1c-Wert unter 6,0% zu senken, bei Hochrisikopatienten mit einer erhöhten Morbidity und Mortalität verbunden (Gerstein et al. 2008).

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

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

Pharmakologische Therapie

Zur pharmakologischen Therapie von T2DM stehen Medikamente aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Biguanide (Metformin), Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Natrium-Glukose-Cotransporter (engl. *sodium-glucose linked transporter* [SGLT])-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline.

Eine untergeordnete Rolle im Versorgungsalltag spielen Alpha-Glukosidase-Hemmer, Glinide und Glitazone (Bundesärztekammer et al. 2013b). Nach der nicht-medikamentösen Basistherapie wird als zweite Stufe zusätzlich eine medikamentöse Monotherapie eingesetzt (Abbildung 3-2). Hierbei ist Metformin *„aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate“*, das Antidiabetikum der ersten Wahl (Bundesärztekammer et al. 2013b). Liegt eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin vor (siehe Abschnitt 3.2.2), werden verschiedene OAD sowie Insulin empfohlen (Abbildung 3-2) (Bundesärztekammer et al. 2013b). Wird durch die Monotherapie nach drei bis sechs Monaten das individuelle Therapieziel (HbA1c 6,5% bis 7,5%) nicht erreicht, sollte als dritte Stufe eine orale Zweifachtherapie oder eine Therapie mit Insulin allein eingesetzt werden. Da die empfohlenen Kombinationen in der Zweifachtherapie (Metformin+Insulin oder Metformin+Glibenclamid oder Metformin+DPP-4) jeweils mit Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder einem gesteigerten Risiko für Hypoglykämien und kardiovaskuläre Mortalität verbunden sind (Abbildung 3-1), besteht Bedarf an neuen Medikamenten, die gut kombiniert werden können und dabei weniger Nachteile als bisher verfügbare Optionen aufweisen. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Substanzklassen von Antidiabetika werden in Abschnitt 3.2.2 unter *„Gegenüberstellung der in Deutschland verwendeten Antidiabetika“* aufgeführt. Bei der Auswahl der Medikamente sollte die Komorbidität sowie die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden (Bundesärztekammer et al. 2013b). Kann auch durch die Zweifach- oder Insulintherapie nach drei bis sechs Monaten das individuelle HbA1c-Therapieziel nicht erreicht werden, wird als nächste Eskalationsstufe eine orale Dreifachtherapie (ggf. in Verbindung mit zusätzlicher Insulingabe; DDG/DGIM) oder eine intensiviertere Insulintherapie (DEGAM/AkdÄ) empfohlen (Abbildung 3-2) (Bundesärztekammer et al. 2013b).

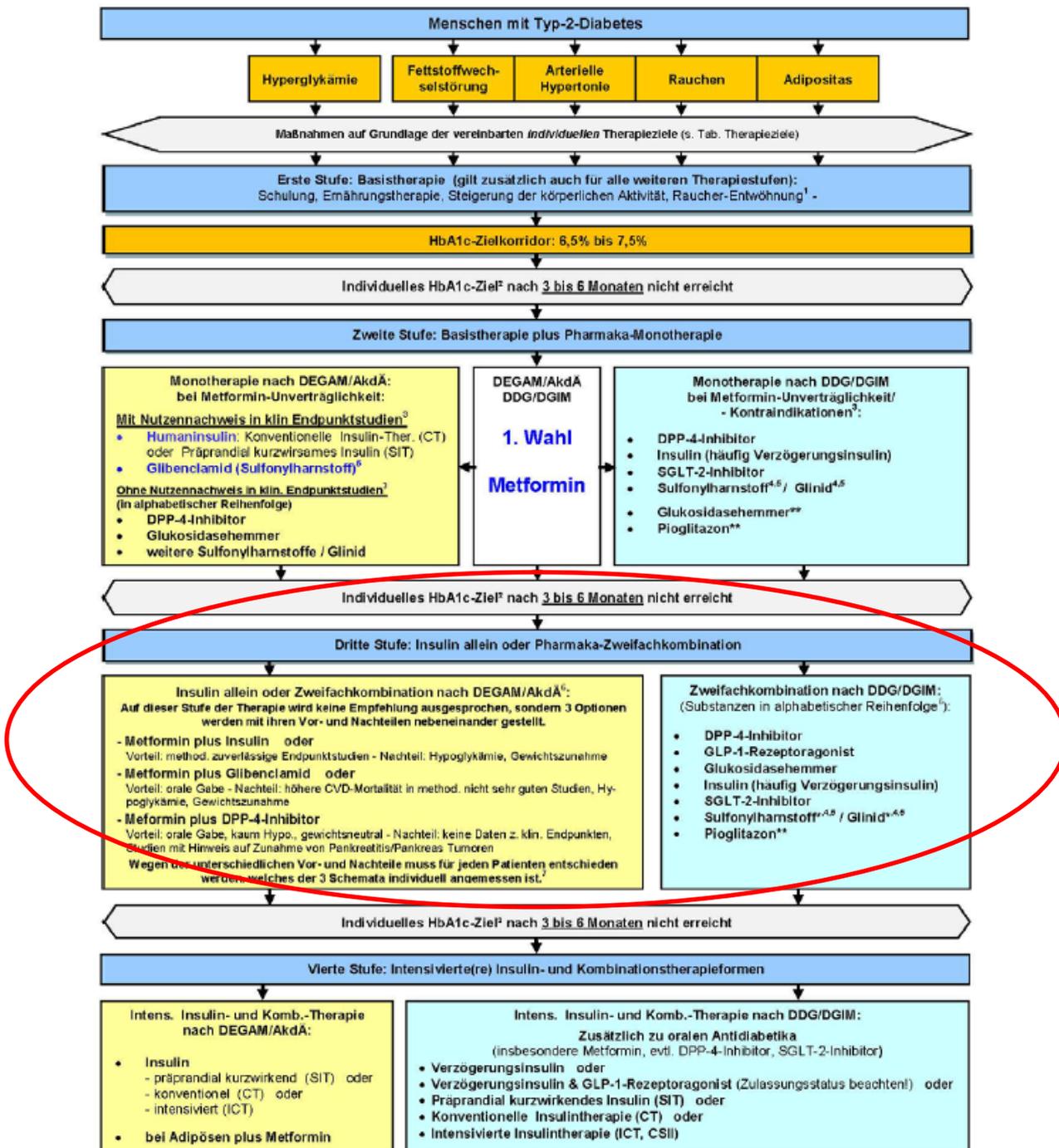


Abbildung 3-2: Therapie des T2DM

Quelle: (Bundesärztekammer et al. 2013b)

Behandlungssituation in Deutschland

Da zur Behandlungsweise der Typ-2-Diabetiker in Deutschland kaum allgemein zugängliche Daten zur Verfügung stehen, wurde auf Daten der PMV-Studie sowie des *IMS[®] Disease Analyzers* zurückgegriffen. In der nachfolgenden Tabelle 3-B wird die Häufigkeit der Erstverordnung von Antidiabetika, basierend auf Daten einer Versorgungsforschungsgruppe (PMV), dargestellt (PMV Forschungsgruppe 2013a). Hieraus wird deutlich, dass Metformin in der Erstverordnung das am häufigsten verschriebene Medikament darstellt, gefolgt von den Sulfonylharnstoffen. Es wird auch die Gesamtpopulation dargestellt auf die sich diese Zahlen beziehen, um deutlich zu machen, dass nicht alle Patienten der betrachteten Population Medikamente verschrieben bekommen haben.

Tabelle 3-B: Erstverordnung von Antidiabetika (in Bezug auf eine inzidente Diabetes-Kohorte >40 Jahre innerhalb von 7 Jahren nach Diagnosestellung*)

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

Da sich die in Tabelle 3-B angegebenen Werte sowohl auf Patienten mit T2DM als auch auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) beziehen, werden in Tabelle 3-C zusätzlich Daten für Typ-2-Diabetiker aus dem *IMS® Disease Analyzer* dargestellt. Der *IMS® Disease Analyzer* erfasst die Daten von mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzten (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen anonymisierten Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückreichen. Für die Generierung der in Tabelle 3-C dargestellten Daten wurden 868 Praxen mit insgesamt 1.087 hausärztlich tätigen Allgemeinärzten und Internisten eingeschlossen. Insgesamt wurden die Daten von 1.947.962 Patienten im Untersuchungszeitraum von August 2012 bis Juli 2013 erhoben. Davon hatten 134.361 Patienten einen diagnostizierten T2DM, von denen 106.232 Patienten (werden in Tabelle 3-C als 100% angenommen) therapiert wurden. Untersuchungen zeigen eine hohe Datenvalidität des *IMS® Disease Analyzer* zu öffentlich zugänglichen Datenbanken (Becher et al. 2009).

Tabelle 3-C: Therapie von Typ-2-Diabetikern

| Antidiabetika | Anzahl Patienten | Angaben in % |
|--|------------------------------|----------------------------|
| Monotherapie OAD | 56.369 (43.938 Metformin) | 53,1% (41,4% Metformin) |
| Zweifachtherapie OAD | 20.169 | 19,0% |
| Dreifachtherapie OAD | 2.401 | 2,3% |
| Mehrfachtherapie (4 und mehr OAD) | 37 | 0,0% |
| Insuline+OAD | 11.569 | 10,9% |
| Insulin ohne OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten | 14.172 | 13,3% |
| Therapien mit GLP-1-Rezeptoragonisten | 1.515 | 1,4% |
| Quelle: (IMS Health 2013) | | |
| GLP-1: <i>glucagon-like</i> Peptid 1; OAD: orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika | | |

Zielpopulation Indikation B (Zweifachtherapie)

Eine Behandlung mit Empagliflozin in der Zweifachtherapie ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin^[1] angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2014c).

^[1] Da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Insulin als Kombinationspartner keine Unterscheidung zwischen Zwei- und Dreifachtherapie möglich war, wird die Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin in Modul 3C dargestellt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Zusammenfassung 3.2.2

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

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

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

Alle derzeit verfügbaren Therapeutika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften immer nur für ein definiertes Patientenkollektiv geeignet. Im klinischen Versorgungsalltag können immer noch nicht alle Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, Vorerkrankungen oder unzureichender Wirksamkeit adäquat gemäß den oben stehenden Zielen behandelt werden.

Empagliflozin hat einen Wirkmechanismus, der anders als herkömmliche blutzuckersenkende Medikamente nicht ins insulinabhängige körpereigene System eingreift. Empagliflozin bewirkt keine Umverteilung der Glukose, wie dies bei den

konventionellen, die Insulinsensitivität oder Insulinsekretion fördernden Antidiabetika der Fall ist, sondern führt gezielt zur Ausscheidung überschüssiger Glukose und entlastet damit das metabolische und kardiovaskuläre System.

Empagliflozin erscheint daher besonders geeignet bei Patienten mit einer Nierenfunktion ≥ 60 ml/min/1,73 m², bei denen aufgrund des Übergewichts und der damit verbundenen Insulinresistenz eine nicht-insulinotrope Kombinationsbehandlung sinnvoll ist, ohne sie einem Risiko für Hypoglykämien auszusetzen. So stellt Empagliflozin eine wirksame und gut verträgliche Alternative zu Sulfonylharnstoffen in der Zweifachtherapie mit Metformin insbesondere bei diesen Patienten mit metabolischem Syndrom dar. Zwar bergen auch DPP-4-Inhibitoren kein substanzspezifisches Hypoglykämie-Risiko, sind genauso wie SGLT-2-Inhibitoren oral verabreichbar und mit anderen Antidiabetika kombinierbar, jedoch führen sie im Gegensatz zu SGLT-2-Inhibitoren nicht zu einer Reduktion von Gewicht und Blutdruck, wodurch Empagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren in der Summe einen klaren Vorteil in der Behandlung von Patienten mit T2DM und Komorbiditäten bieten.

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

- „Anhaltende Verbesserung der gesundheitlichen Situation und ein normales Leben hinsichtlich Lebensqualität und Lebensdauer“,
- „Prävention und Therapie des Diabetes und seiner Komplikationen durch Einsatz vorhandener Möglichkeiten und Intensivierung der Forschungsarbeit“ (Regionalbüros für Europa von WHO und IDF 1989).

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des T2DM liegt in der Erreichung einer möglichst hohen Qualität der blutzuckersenkenden Therapie. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt ebenso die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009) sowie die Senkung des Blutdrucks ein, da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert werden kann (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011). Diese Ziele werden auch im Rahmen der nationalen DMP zu T2DM verfolgt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011):

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

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

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

Gegenüberstellung der in Deutschland verwendeten Antidiabetika

Metformin hemmt die Wirkung von Glucagon und damit die hepatische Glukoseproduktion (Miller et al. 2013). Es ist aufgrund seiner günstigen Eigenschaften (z. B. Gewichtsneutralität, keine Hypoglykämie-Gefahr) sowie der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Blutzuckereinstellung und der Reduktion des mikro- und makrovaskulären Risikos das Therapeutikum der ersten Wahl und wird sowohl in der Monotherapie als auch in

Kombination mit anderen OAD oder Insulin eingesetzt (Bundesärztekammer et al. 2013b). Als Nebenwirkungen treten sehr häufig gastrointestinale Beschwerden auf (Bundesärztekammer et al. 2013b). Aufgrund des Risikos von potentiell lebensbedrohlichen Laktatazidosen unter Metformintherapie sind Kontraindikationen, wie Nierenversagen/Störung der Nierenfunktion, diabetische Ketoazidose oder Leberinsuffizienz, besonders sorgfältig zu beachten (AbZ-Pharma 2014; Bundesärztekammer et al. 2013b).

Sulfonylharnstoffe (z. B. Glimepirid, Glibenclamid) stimulieren unabhängig vom Glukosespiegel die Sekretion von Insulin (Panten et al. 1996). Die Wirksamkeit dieser Substanzklasse hinsichtlich der Senkung der Plasmaglukose/des HbA1c ist gut belegt (Bundesärztekammer et al. 2013b). Sie werden sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen OAD oder Insulin angewendet. Häufige Nebenwirkungen unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahmen. Nachteilig ist, dass die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe mit der Zeit nachlässt (Kahn et al. 2006). Außerdem zeigen die Ergebnisse der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)-Studie für die Kombination Metformin+Glibenclamid eine möglicherweise erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (Bundesärztekammer et al. 2013b; UK Prospective Diabetes Study Group 1998a). Des Weiteren wird sowohl in einer Meta-Analyse von Forst et al. (Forst et al. 2013) als auch in einem aktuellen Konsensus-Statement der ADA und EASD (Inzucchi et al. 2012) sowie in mehreren *head-to-head*-Studien oder retrospektiven Analysen (Evans et al. 2006; Gallwitz et al. 2012; Johnson et al. 2005; Schramm et al. 2011) von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer erhöhten Mortalität von Patienten mit einer Sulfonylharnstofftherapie berichtet. Auch in der NVL wird die Bedeutung dieses Risikos aufgegriffen: *„Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität“* (Bundesärztekammer et al. 2013b). Aufgrund von Kontraindikationen (z. B. schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung) sind sie nicht für alle Patienten geeignet (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Matthaei et al. 2009; Sanofi 2013a; STADAPharm 2010).

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

DPP-4-Inhibitoren (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) erhöhen die endogenen Konzentrationen von GLP-1 und *Glucose-dependent-insulinotropic-polypeptide*, wodurch glukoseabhängig die Insulinausschüttung gesteigert und die Glucagonsekretion gesenkt wird (Drucker 2007). Dabei besitzen DPP-4-Inhibitoren kein substanzeigenes Hypoglykämie-

Risiko und sind gewichtsneutral. DPP-4-Inhibitoren sind zur oralen Kombinationstherapie und zur Kombination mit Insulin zugelassen sowie bei Metformin-Unverträglichkeit auch als Monotherapie (Bundesärztekammer et al. 2013b). Der anfangs bestehende Verdacht einer erhöhten Inzidenz von Pankreatitiden bzw. Pankreastumoren wurde im Rahmen einer Überprüfung von der *European Medicines Agency* (EMA) und *Food and Drug Administration* (FDA) zum Auftreten von Pankreatitiden nicht bestätigt (Egan et al. 2014). Alle bislang zugelassenen DPP-4-Inhibitoren (Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) haben lediglich eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Berlin-Chemie 2013a, 2013b, Boehringer Ingelheim 2011; European Medicines Agency 2013; Novartis Pharma 2013).

GLP-1-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid) stimulieren abhängig vom Glukosespiegel die Insulinsekretion bei gleichzeitiger Senkung der Glucagonsekretion. Sie besitzen dabei kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. GLP-1-Rezeptoragonisten sind in der Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen in Deutschland zugelassen. Bei der Anwendung werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet, eine Kontraindikation besteht bei schwerer Nierenfunktionsstörung (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013a, 2014; Matthaei et al. 2009; Novo Nordisk 2013, Sanofi 2013b, 2013c). GLP-1-Rezeptoragonisten müssen injiziert werden, wodurch sie in der Patientenpräferenz oral zu verabreichenden Antidiabetika unterlegen sind. Dies kann sich in der Compliance der Patienten niederschlagen (Brown und Evans 2012).

Insuline werden in der Regel nach Therapieversagen von OAD erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eingesetzt. Ihr Einsatz ist sinnvoll, wenn die Funktion der Beta-Zelle nicht mehr ausreicht, um den Insulinbedarf zu decken. Sie senken in Abhängigkeit von ihrer Pharmakokinetik unterschiedlich schnell den Blutzucker. Da sie unabhängig von der Blutzuckerkonzentration wirken, birgt ihre Anwendung ein hohes Risiko für Hypoglykämien; zudem führen sie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme (Matthaei et al. 2009; Novo Nordisk 2012). Insbesondere bei den häufig übergewichtigen Typ-2-Diabetikern besteht in den meisten Fällen eine Insulinresistenz, die die Verabreichung hoher Insulindosen notwendig macht (Kahn und Flier 2000). Wie auch die GLP-1-Rezeptoragonisten müssen Insuline injiziert werden, was für viele Patienten eine Barriere darstellt. Patienten mit T2DM fürchten bei der Insulintherapie vor allem die Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Gewichtszunahme), fühlen sich mit der Injektion überfordert, haben Angst vor der Nadel und vor Schmerzen beim Spritzen und fühlen sich dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Die Angst vor der Insulintherapie wird zusammenfassend als „Psychologische Insulinresistenz“ bezeichnet (Korytkowski 2002; Kulzer 2005).

SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) stellen eine neue Klasse von OAD dar und bieten eine zusätzliche Behandlungsoption mit anderem Wirkmechanismus als bisher verfügbare Antidiabetika. Sie hemmen die SGLT-2 in den proximalen Nierentubuli und bewirken durch verminderte Glukose-Rückresorption die Ausscheidung von Glukose mit dem Urin. Neben einer HbA1c-Senkung führt dies zu einer Abnahme des Körpergewichts, zu einer Blutdrucksenkung sowie einer Verbesserung von Beta-Zellfunktion und Insulinsensitivität (Boehringer Ingelheim 2012c, 2014c; Ferrannini et al. 2014). Die

Substanzen haben kein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko (Andrianesis und Doupis 2013; Gerich 2010; Rosenwasser et al. 2013) und sind aufgrund geringer Interaktionen mit allen anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen sowie weiteren gängigen Medikamenten im Rahmen der Diabeteserkrankung gut kombinierbar (Boehringer Ingelheim 2014c). Zwar bergen auch DPP-4-Inhibitoren kein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko, sind oral verabreichbar und mit anderen Antidiabetika kombinierbar (Bundesärztekammer et al. 2013b), sie führen jedoch nicht zu einer Reduktion von Gewicht und Blutdruck, wodurch SGLT-2-Inhibitoren einen klaren Vorteil in der Behandlung von Patienten mit T2DM und Übergewicht und Hypertonus bieten. Außerdem ist die Wirkung der DPP-4-Inhibitoren an eine noch funktionierende Beta-Zelle gebunden, während SGLT-2-Inhibitoren vollständig insulinunabhängig wirken. Bei höheren Glukosewerten scheint der Effekt von DPP-4-Inhibitoren begrenzt, während die Glukoseausscheidung direkt von der Höhe des Blutzuckers und der Nierenfunktion abhängig ist und gerade auch bei höheren HbA1c-Werten gut einsetzbar ist (Roden et al. 2013). Häufige Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren sind Infektionen des unteren Urogenitaltrakts, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (Boehringer Ingelheim 2014c). Da der Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren von der Filtrationsleistung der Niere abhängt, wird der Beginn einer Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung aufgrund zu geringer Wirksamkeit nicht empfohlen (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013b; Boehringer Ingelheim 2014c; Janssen 2013).

Therapeutischer Bedarf in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern

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

Des Weiteren hängen laut Leitlinie die Therapieziele der Menschen mit Typ-2-Diabetes unter anderem ab von der Patientenpräferenz, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität und sozialen sowie kulturellen Faktoren (z. B. Migrationshintergrund, Arbeitssituation).

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

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

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

- Senkung eines erhöhten Gewichts/der Adipositas
- Senkung des Bluthochdrucks
- das kardiovaskuläre Risiko, das für Patienten mit T2DM in hohem Maße besteht, nicht weiter erhöhen, sondern ggf. sogar verringern
- geringe Interaktion mit anderen Medikamenten
- gute Verträglichkeit.

Anhaltende Senkung des HbA1c-Werts

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

Eine Studie zur Untersuchung der glykämischen Kontrolle bei 2.023 Patienten mit T2DM aus insgesamt sieben Ländern der europäischen Union kommt zu dem Ergebnis, dass lediglich ein Viertel der Typ-2-Diabetiker nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von ca. 2,5 Jahren mit oraler Kombinationstherapie das angestrebte Therapieziel erreichte (Alvarez Guisasola et al. 2008). Auch die "*Cost of Diabetes in Europe -Type II (CODE-2)*"-Studie, in der Daten von über 7.000 Patienten aus acht europäischen Ländern über einen Zeitraum von sechs Monaten erhoben wurden, zeigt, dass nur 31% der Typ-2-Diabetiker eine gute glykämische Kontrolle mit einem HbA1c $\leq 6,5\%$ aufwiesen (Liebl et al. 2002). In einer großen Meta-Analyse von insgesamt 218 randomisierten kontrollierten Studien (engl. *randomized controlled trials [RCT]*) wurde je nach Therapieregime von 25,9% bis 63,2% der Patienten ein HbA1c-Wert $<7\%$ erreicht (Esposito et al. 2012). Auch Patienten unter Insulintherapie erreichten trotz einer progressiven Erhöhung der Insulindosis während des Behandlungszeitraums nur in 10% der Fälle den HbA1c-Zielwert von $<7\%$ (Buyschaert et al. 2012). Diese Studienergebnisse zeigen, dass nach einer Therapiedauer von sechs bis zwölf Monaten mit den vorhandenen Therapieoptionen der HbA1c-Wert bei vielen Patienten nicht im Zielbereich liegt und auch hohe Insulindosen bei diesen Patienten oft nicht zu einer ausreichenden Plasmaglukosesenkung führen (Liebl et al. 2002). Für die Sulfonylharnstoffe ist bekannt, dass ihre Wirksamkeit mit zunehmender Einnahmedauer nachlässt (Kahn et al. 2006; UK Prospective Diabetes Study Group 1998b). Aus diesen Gründen werden dringend neue Therapieoptionen benötigt, die wie die SGLT-2-Inhibitoren zu einer anhaltenden Senkung des Blutzuckers führen (Boehringer Ingelheim 2014b).

Vermeidung von Hypoglykämien

Die Bedeutung von Hypoglykämien ist seit dem Vorliegen der Ergebnisse der großen Studien wie ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), ACCORD und VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) in den Mittelpunkt bei der Wahl der pharmakologischen Behandlung des T2DM gerückt (Turnbull et al. 2009). So wurde im Rahmen dieser Studien gezeigt, dass schwere Hypoglykämien Risikofaktoren für Mortalität und kardiale Morbidität darstellen

können. Diese Diskussion erfolgt vor allem auf Basis der ADVANCE- und VADT-Studie (Bloomgarden 2008). Aufgrund ihrer großen Bedeutung werden die Hypoglykämien auch bei den Zielen im deutschen DMP explizit hervorgehoben (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011). Ihre Wichtigkeit spiegelt sich außerdem in bisherigen Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wider, in denen die Verringerung des Auftretens von Hypoglykämien als Zusatznutzen anerkannt wurde. In der Nutzenbewertung von Sitagliptin (Januvia) wurde in der Kombinationstherapie Sitagliptin+Metformin bei den Endpunkten symptomatische und schwere Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringen bis beträchtlichen Zusatznutzen gesehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013). Der G-BA zieht in dieser Bewertung folgendes Fazit: *„In der Gesamtbetrachtung liegt für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) bzw. gegenüber der Therapie mit Glipizid in Kombination mit Metformin vor, da aufgrund der Ergebnisse zu den symptomatischen bestätigten Hypoglykämien eine moderate Verbesserung des therapie relevanten Nutzens festgestellt wird.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b). In der G-BA-Entscheidung zu der Wirkstoffkombination Saxagliptin+Metformin (Komboglyze) begründet der G-BA seine Entscheidung für einen geringen Zusatznutzen in der Zweifachtherapie folgendermaßen: *„Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. Glipizid handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a).

In einer Analyse der Daten des DiaRegis wurden bei 10,8% der Teilnehmer Hypoglykämie-Episoden retrospektiv dokumentiert, wobei in 8,3% der Fälle Fremdhilfe aufgrund von schweren Hypoglykämien erforderlich war (Tschöpe et al. 2011). 2,9% der Teilnehmer mussten aufgrund schwerer Hypoglykämien hospitalisiert werden. In diese Analyse wurden Patienten mit T2DM eingeschlossen, die mit einem oder zwei OAD behandelt wurden (84% erhielten Metformin, 28,8% Sulfonylharnstoffe, 2,7% Alpha-Glukosidase-Hemmer, 4,5% Glinide, 6,3% Thiazolidindione, 4,9% DPP-4-Inhibitoren; davon erhielten 68,6% Monotherapie und 31,4% Zweifachtherapie) und bei denen der behandelnde Arzt eine Therapieänderung für nötig hielt. Unter den betrachteten Therapien stellt die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung von Hypoglykämien dar (*Odds Ratio* 2,58; 95%-Konfidenzintervall (KI) [2,03; 3,29]) (Tschöpe et al. 2011). Daten aus der versorgungsepidemiologischen Erhebung der AOK Hessen/KV Hessen zeigen, dass 1,5% der untersuchten Diabetiker im Jahr 2010 eine Hypoglykämie erlitten (diese Zahl stellt aber vermutlich eine Unterschätzung dar, da hier nur solche Hypoglykämien gemeldet wurden, die wirklich schwer waren und daher dem Patienten beim nächsten Arztbesuch erinnerlich) (PMV Forschungsgruppe 2013b). In dem Pharmakovigilanzprojekt „Erfassung und Bewertung von unerwünschten

Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen“ wurde beobachtet, dass Antidiabetika in der Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen-verdächtigsten Medikamente nach Antithrombotika/Antikoagulanzen an zweiter Stelle stehen (Thürmann et al. 2007). Antidiabetika-assoziierte Hypoglykämien sind für den hohen Anteil der als Stoffwechselstörungen klassifizierten Aufnahmediagnosen verantwortlich (Thürmann et al. 2007).

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

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

Im Berufsleben wurde in der Vergangenheit ein großer Teil der betroffenen Diabetiker ohne individuelle Prüfung als „gesundheitlich (für den Beruf) ungeeignet“ eingestuft oder es wurden den betroffenen Patienten ungerechtfertigt „dauernde“ berufliche Bedenken bescheinigt (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2004). Auch heute noch unterliegen Diabetiker oft einer Einschränkung in der Ausübung ihres Berufs. Daher empfiehlt die DDG: *„Bei der Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes mellitus muss von den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und der sich daraus ergebenden Gefahr von Hypoglykämien ausgegangen werden. Ebenso spielen Begleit- und Folgeerkrankungen eine wichtige Rolle.“* (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2004). Durch diese Aussage wird abermals deutlich, welche große Bedeutung einer Vermeidung von Hypoglykämien in der Diabetestherapie zukommt (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2004).

Hypoglykämien sind nicht nur eine akute Komplikation des Diabetes, sie tragen maßgeblich auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei (Zoungas et al. 2010). In der ADVANCE-Studie, in der 11.140 Patienten mit T2DM im Durchschnitt 5 Jahre lang beobachtet wurden, hatten Patienten mit schweren Hypoglykämien ein

signifikant höheres Risiko für vaskuläre Ereignisse und Mortalität (Zoungas et al. 2010). Die *Hazard Ratio* für schwere makrovaskuläre Ereignisse betrug 2,88 95%-KI [2,01; 4,12], für schwere mikrovaskuläre Ereignisse 1,81; 95%-KI [1,19; 2,74], für den kardiovaskulären Tod 2,68 95%-KI [1,72; 4,19] und für den Tod aufgrund jeder Ursache 2,69 95%-KI [1,97; 3,67]. Der p-Wert war <0,001 für alle Vergleiche (Zoungas et al. 2010). Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und akuten kardiovaskulären Ereignissen wurde außerdem in einer großen retrospektiven US-Amerikanischen Studie an ca. 860.000 Patienten mit T2DM gezeigt: Die *Hazard Ratio* für akute kardiovaskuläre Ereignisse betrug 1,79 95%-KI [1,69; 1,89] für Diabetiker mit dokumentierten Hypoglykämien verglichen mit Diabetikern ohne dokumentierte Hypoglykämien (Johnston et al. 2011).

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

Aufgrund der gravierenden kurz- und langfristigen klinischen Auswirkungen sowie der Angst der Patienten vor Hypoglykämien stellt die Vermeidung von Hypoglykämien ein bedeutendes Ziel in der Diabetestherapie dar, das mit den zur Zeit verfügbaren Medikamenten nicht für alle T2DM-Patienten zufriedenstellend erreicht werden kann. Dies machen Oyer et al. in einer aktuellen Übersichtsarbeit deutlich, in der die Auswirkungen und Folgen von Hypoglykämien beschrieben werden und auf den Bedarf an neuen Medikamenten hingewiesen wird (Oyer 2013). Auch die NVL empfiehlt, es sollten Medikamente eingesetzt werden, die „*kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen*“ (Bundesärztekammer et al. 2013b).

Senkung eines erhöhten Gewichts/der Adipositas

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

Die AKdÄ-Leitlinie zu T2DM nennt die Gewichtsabnahme als erste therapeutische Maßnahme bei Typ-2-Diabetikern, daneben wird sie als Maßnahme zur Prävention von makrovaskulären Erkrankungen aufgeführt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009).

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

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

Nach Aussage der NVL ist Adipositas der wichtigste Einzelfaktor für die Manifestation eines T2DM (Bundesärztekammer et al. 2013b). Durch die Assoziation der Adipositas mit Insulinresistenz *„kann eine zunächst kompensierte Insulinresistenz so verstärkt werden, dass bei prädisponierten Personen die Kompensationsfähigkeit der ohnehin gestörten Insulinsekretion überfordert ist“* (Bundesärztekammer et al. 2013b). Die NVL bezeichnet eine Gewichtszunahme als Schaden und einen substantiellen Gewichtsanstieg als bedeutende Nebenwirkung (Bundesärztekammer et al. 2013b). Darüber hinaus wird für Patienten mit einem *body mass index* (BMI) von 27 bis 35 kg/m² eine Gewichtsabnahme um 5% und bei einem BMI >35 kg/m² eine Abnahme von >10% als Therapieziel aufgeführt. Die Gewichtsreduktion wird zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen. Auch bei der Wirkstoffauswahl wird das Risiko einer Gewichtszunahme als ein relevanter Auswahlfaktor der Diabetes-Therapie genannt (Bundesärztekammer et al. 2013b).

Das IQWiG hat im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten zur Behandlung der Adipositas bei Typ-2-Diabetikern erstellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012). Darin wird die *Obesity* Leitlinie des *Scottish Intercollegiate Guidelines Networks* (SIGN) von 2010 zitiert, die als Zielgröße für Typ-2-Diabetiker mit einem BMI von 25 bis 35 kg/m² eine Gewichtsreduktion um etwa 5% bis 10% (etwa 5 kg bis 10 kg) empfiehlt, um unter anderem das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu vermindern (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010). Beträgt der BMI ≥ 35 kg/m² wird eine Gewichtsabnahme von mehr als 15% bis 20% (mehr als 10 kg) empfohlen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012). Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht

zur Leitliniensynopse folgendes Fazit gezogen: „*In Adipositas- und Diabetesleitlinien wurde für Patientinnen und Patienten mit Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 grundsätzlich eine Gewichtsreduktion und zur Behandlung der Adipositas insbesondere eine Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie empfohlen.*“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012).

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

Senkung des Bluthochdrucks

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

Als Zielgröße für Erwachsene mit T2DM wird in der NVL für den Blutdruck ein systolischer Wert von <140 mmHg und ein diastolischer Wert von 80 mmHg angegeben (Bundesärztekammer et al. 2013b). Diese Werte können bei fast 45% der Typ-2-Diabetiker nicht erreicht werden (Merker et al. 2012a).

Nach Auswertungen des DiaRegis liegt in Deutschland bei über 80% der Patienten ein Bluthochdruck vor (Bramlage et al. 2010). Daten aus einer aktuell durchgeführten epidemiologischen Studie zur Prävalenz von Nierenerkrankungen bestätigen diese Zahlen: Unter 2.531 eingeschlossenen Patienten mit einem seit mehr als einem Jahr bekannten T2DM wurde die Diagnose Hypertonie (gemäß Diagnose des Hausarztes) bei 83% der Patienten gestellt, davon wurden 98% antihypertensiv behandelt (Merker et al. 2012c). Im DMP Nordrhein, das im Auftrag der KV Nordrhein, der nordrheinischen Krankenkassen sowie der Krankenhausgesellschaft Nordrhein-Westfalen entstanden ist, war die arterielle Hypertonie mit über 83% die häufigste Begleiterkrankung der 449.444 untersuchten Typ-2-Diabetiker (Hagen et al. 2011). Auch in einer versorgungsepidemiologischen Datenerhebung auf Basis einer Versichertenstichprobe (AOK Hessen/KV Hessen) wiesen durchgängig versicherte Diabetiker im Jahr 2010 in 82,9% der Fälle die Komorbidität Hypertonie auf (Tabelle 3-D) (PMV Forschungsgruppe 2013b).

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

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

Anhand der genannten epidemiologischen Daten wird deutlich, dass Bluthochdruck in der Diabetestherapie noch immer nicht wirksam genug behandelt werden kann, um die Zielwerte zu erreichen. Daher ist es wünschenswert, dass neu entwickelte Antidiabetika diese häufige Komorbidität günstig beeinflussen.

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

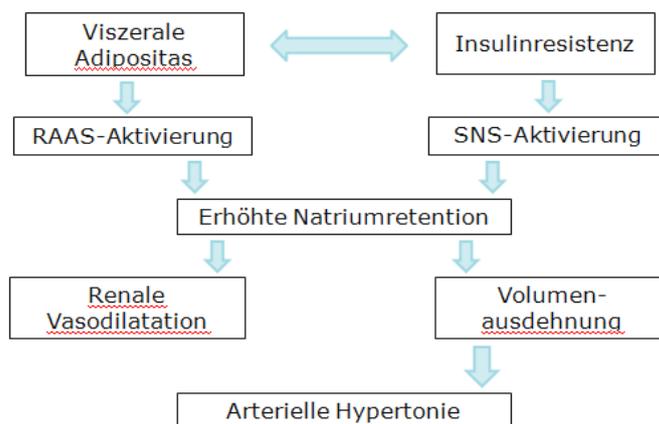


Abbildung 3-3: Pathogenese der Hypertonie beim metabolischen Syndrom
(RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS: Sympathisches Nervensystem)
Quelle: (Duvnjak et al. 2008)

Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität

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

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

| Krankheit | ICD-10 | n | % |
|------------------------------|---------------|----------|----------|
| Zerebrovaskuläre Krankheiten | I60-I69 | 4.721 | 15,7 |
| Ischämische Herzkrankheiten | I20-I25 | 9.189 | 30,5 |

Quelle: (PMV Forschungsgruppe 2013b)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*); N/n: Anzahl

Hinsichtlich des Potentials der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen liegen bislang nur begrenzt Endpunktstudien zu OAD vor (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Matthaai et al. 2009). Darunter fällt die UKPDS-Studie, die allerdings den heutigen Anforderungen der evidenzbasierten Medizin, u.a. aufgrund einer eingeschränkten Patientenzahl und dem sich mehrfach verändernden Studiendesign, nicht genügt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009). Deshalb besteht deutlicher Bedarf an weiteren Studien zu dieser Fragestellung.

Aufgrund der Ergebnisse einer Meta-Analyse (Nissen und Wolski 2007) geriet Rosiglitazon wegen erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und dem Befund der erhöhten Sterblichkeit bei intensiv behandelten Typ-2-Diabetikern in die Diskussion, woraufhin die

FDA eine Richtlinie erlassen hat, wonach neue Antidiabetika bereits bei Zulassung einen hinreichenden Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit erbringen müssen (Food and Drug Administration 2008). Entsprechend liefen und laufen für die Gliptine und Gliflozine heute große Endpunktstudien. Die Ergebnisse einer Endpunktstudie für Empagliflozin werden im Jahr 2015 erwartet.

Für die noch unter anderen Voraussetzungen zugelassenen Sulfonylharnstoffe ergaben sich im Gegensatz dazu zahlreiche Hinweise hinsichtlich eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009; Forst et al. 2013; Gallwitz et al. 2012; Roumie et al. 2011; Schramm et al. 2011).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Empagliflozin

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

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

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

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

Im Detail deckt Empagliflozin den therapeutischen Bedarf in folgenden Bereichen:

Blutzucker-Senkung und anhaltende HbA1c-Senkung

Durch die insulinunabhängige Glukoseausscheidung mit dem Urin kommt es zu einer sofortigen Senkung des Blutzuckerspiegels (Boehringer Ingelheim 2014c; Heise et al. 2013). Empagliflozin verbessert sowohl die Nüchternplasmaglukose als auch die postprandiale Plasmaglukose (Boehringer Ingelheim 2014c).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A,B,C ausführlich dargestellt, zeigt sich in den Zulassungsstudien unter Therapie mit Empagliflozin eine signifikante und über 24, 52 und 78 Wochen anhaltende Senkung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Placebo. Außerdem konnten in den meisten Empagliflozin-Interventionsarmen signifikant mehr Patienten den HbA1c-Zielwert von <7% erreichen als im Placebo-Arm (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a,

2013b, 2014c). Darüber hinaus zeigt Empagliflozin in der Zweifachtherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff eine Überlegenheit bei der HbA1c-Senkung über zwei Jahre (siehe Modul 4B Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse der Studie 1245.28). Anders als unter Sulfonylharnstoff bleibt die Senkung des HbA1c unter Empagliflozin sehr stabil und anhaltend bestehen.

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

Vermeidung von Hypoglykämien

Der Wirkmechanismus von Empagliflozin ist von Insulinsekretion und -wirkung unabhängig. Zudem hängt die Glukosemenge, die durch Inhibition der Rückresorption über die Niere eliminiert wird, u.a. von der Blutzuckerkonzentration ab, das heißt, die Blutzuckerschwelle, ab der Glukose eliminiert wird, sinkt nicht unter physiologische Bereiche ab (Hardman et al. 2010). Aus diesen Gründen weist Empagliflozin kein substanz eigenes Hypoglykämie-Risiko auf (Boehringer Ingelheim 2014c).

Dies wird durch die in den Zulassungsstudien von Empagliflozin erhobenen Daten bestätigt, in denen Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein signifikant höheres Risiko für Hypoglykämien aufweist (Boehringer Ingelheim 2012a, 2013a, 2013b, 2014c) (siehe Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A,B,C). In der Zweifachtherapie treten unter der Therapie mit Empagliflozin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien auf (siehe Modul 4B Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Senkung des Körpergewichts

Glukoseausscheidung über den Urin ist mit Kalorienverlust und Gewichtsabnahme verbunden (Andrianesis und Doupis 2013; Rosenwasser et al. 2013). Unter Empagliflozin werden pro Tag durchschnittlich 78g Glucose ausgeschieden, dies entspricht knapp 300 kcal/Tag (Boehringer Ingelheim 2014c).

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A,B,C ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin eine statistisch und klinisch signifikante höhere mittlere Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo und kann damit einen Beitrag leisten, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung des metabolischen Syndroms bei Patienten mit T2DM zu decken, bei denen eine Gewichtsreduktion angestrebt wird (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014c). Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff kommt es unter Empagliflozin auch in der Zweifachtherapie zu einer erwünschten Gewichtsabnahme (siehe Modul 4B Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Die Gewichtsreduktion führt zu einer Entlastung des körpereigenen Systems, weil sie - anders als z. B. nach Einnahme von Diuretika - nicht hauptsächlich auf einem Wasserverlust, sondern vor allem auf den Verlust von (vor allem viszeraler) Fettmasse zurückzuführen ist (Boehringer Ingelheim 2014b). Im Gegensatz hierzu kam es unter Behandlung mit

Sulfonylharnstoff zur Gewichtszunahme und zu einer Zunahme des viszeralen Fetts (Boehringer Ingelheim 2014b).

Senkung des Blutdrucks

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

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A,B,C ausführlich dargestellt, bewirkt Empagliflozin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014c). Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff zeigt Empagliflozin in der Zweifachtherapie mit Metformin bei mehr Patienten eine klinisch signifikante Blutdrucksenkung auf Zielwerte <130/80 mmHg (siehe Modul 4 B Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2 Ergebnisse der Studie 1245.28 und indirekte Vergleiche).

Günstig ist auch, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Empagliflozin in relevantem Maße bei Patienten mit zu hohem Blutdruck greift, kaum aber bei Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck. Sie folgt zudem dem zirkadianen Rhythmus des normalen Blutdruckverlaufs (die Nachtabsenkung bleibt erhalten) und ist tagsüber deutlich stärker ausgeprägt als nachts (Hach et al. 2013; Tikkanen et al. 2013).

Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko

Diabetes, hohes Körpergewicht und Hypertonie gelten als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Bundesärztekammer et al. 2013a, 2013b). Da Empagliflozin diese Faktoren positiv beeinflusst, sollte der Wirkstoff nicht zum kardiovaskulären Risiko von Patienten mit T2DM beitragen. Auch nach bisheriger Datenlage weist Empagliflozin im Vergleich zu Placebo kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität auf, alle Anforderungen der Zulassungsbehörden in USA und Europa betreffend kardiovaskulärer Sicherheit wurden vollständig erfüllt (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014c). Dies wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3 von Modul 4 A,B,C dargestellt.

Darüber hinaus führt Boehringer Ingelheim seit 2010 eine EMPA-REG-OUTCOME™ Studie zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit bei Patienten mit einem primär erhöhten kardiovaskulären Risiko durch (Clinicaltrials.gov 2014). Bei EMPA-REG OUTCOME™ handelt es sich um eine doppelblinde RCT zur Beurteilung der Wirkung von Empagliflozin im Vergleich zu Placebo als *add-on* zur Standardtherapie bei 7.000 Menschen mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko. Ergebnisse werden im Jahr 2015 vorliegen.

Einfluss auf Insulinresistenz und Beta-Zellfunktion

Diabetes ist, bedingt durch oft abnehmende Beta-Zellfunktion, eine progrediente Erkrankung, die noch nicht ursächlich und somit kurativ therapiert werden kann. Empagliflozin trägt durch

die Auswirkungen, die eine Glukoseausscheidung mit dem Urin aus dem Körper hat, messbar zur Entlastung der körpereigenen Regelmechanismen bei.

In klinischen Studien mit Empagliflozin wurde eine Verbesserung in Bezug auf die Betazell-Funktion (Surrogatmarker für die Beta-Zellfunktion im *Homeostasis Model Assessment-β* [*HOMA-β*] und verbesserte Antwort auf die Beta-Zellen-Insulinsekretion) sowie der Insulinsensitivität nachgewiesen (Boehringer Ingelheim 2012c; Ferrannini et al. 2014).

Darüber hinaus kann Empagliflozin dazu beitragen, durch Verbesserung der Insulinsensitivität den Beginn einer Insulintherapie bei abnehmender Beta-Zellfunktion zu verzögern (Beta-Zellschonung) oder im Falle einer bereits bestehenden Insulintherapie den Bedarf der Dosis zu reduzieren (Boehringer Ingelheim 2013a, 2013b).

Vermeidung von Wechselwirkungen

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

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Empagliflozin nicht durch die gleichzeitige Anwendung von Metformin, Glimperid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Warfarin, Verapamil, Ramipril, Simvastatin, Torasemid und Hydrochlorothiazid beeinflusst wird und auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik dieser Substanzen einschließlich Digoxin und oraler Kontrazeptiva hat (Boehringer Ingelheim 2014c).

Aufgrund fehlender klinisch relevanter Wechselwirkungen und dem von Insulinsekretion und Insulinwirkung unabhängigen Wirkmechanismus kann das Wirkprofil von Empagliflozin weitgehend unabhängig von Vor- oder Begleittherapie erzielt werden - auch bei fortgeschrittener Insulinresistenz ((Boehringer Ingelheim 2014c; Hardman et al. 2010).

Da Empagliflozin den diuretischen Effekt von Schleifendiuretika verstärken bzw. das durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin gegebene Risiko für Hypoglykämien verstärken kann, müssen diese Medikamente bei Kombination mit Empagliflozin in der Dosis angepasst werden.

Verträglichkeit

Mögliche Nebenwirkungen der SGLT-2-Inhibitoren sind Genital- und Harnwegsinfektionen, die durch die Glukoseausscheidung im Urin begünstigt werden (Boehringer Ingelheim 2014c). Diese Nebenwirkungen gelten aber in der Regel als mit Standardmaßnahmen gut behandelbar und führten in klinischen Studien nur vereinzelt zum Therapieabbruch.

Empagliflozin bewirkt eine Glukoseausscheidung über den Urin und wirkt somit unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. Es bietet Typ-2-Diabetikern Vorteile, die mit konventionellen Antidiabetika in der Summe nicht erreicht werden können. Empagliflozin führt zu einer anhaltenden Senkung von Nüchtern- und postprandialer Plasmaglukose sowie vom HbA1c-Wert und hat des Weiteren einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. An für Arzt und Patient sichtbar verbesserten Parametern wie abnehmendem

Körpergewicht und gesenktem Blutdruck sowie an experimentell messbaren Parametern, die auf eine Verbesserung der Beta-Zellfunktion sowie Abnahme der Insulinresistenz hindeuten, zeigt sich, wie sehr sich das körpereigene, insulinabhängige System durch den Entzug des schädigenden Faktors Glukose erholen kann. Insgesamt erscheint Empagliflozin mit seinem insulinunabhängigen Wirkmechanismus, der Ausscheidung überschüssiger Glukose über die Nieren und gleichzeitig positiven Effekten auf Gewicht und Bluthochdruck, besonders geeignet für Patienten mit einer Nierenfunktion ≥ 60 ml/min/1,73 m², bei denen aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin eine alternative Therapieoption mit möglichst wenigen Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) und dabei guter Wirksamkeit benötigt wird.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zusammenfassung 3.2.3

Die Datenlage in Deutschland hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des T2DM ist sehr heterogen. Trotz zahlreicher epidemiologischer Arbeiten in diesem Indikationsgebiet liegen noch erhebliche Datenlücken vor.

Zur Beschreibung der Zielpopulation wurde, aufgrund fehlender öffentlich zugänglicher Daten, auf Daten aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* zurückgegriffen. Zur Berechnung der spezifischen Zielpopulation für Empagliflozin wurde außerdem auf epidemiologische Daten aus einer Studie zur „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ zurückgegriffen. Demnach wurden von den 5.656.812 Typ-2-Diabetikern in Deutschland 4.472.536 Patienten behandelt. Davon waren 4.162.710 Patienten gesetzlich krankenversichert. Hinsichtlich des Wirkungsprofils und/oder fehlender klinischer Erfahrungen kommen hiervon 2.909.318 Patienten generell für eine Behandlung mit Empagliflozin in Betracht.

Für die Zielpopulation nach Zulassung in der Zweifachtherapie ergeben sich wiederum davon insgesamt 555.128 in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Patienten. Von diesen werden momentan 539.739 Patienten mit einer oralen Zweifachtherapie und 15.389 Patienten mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten und einem oralen Antidiabetikum versorgt.

Zulassungstext laut Fachinformation

Empagliflozin ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin¹ angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2014c).

Prävalenz und Inzidenz von T1DM und T2DM in Deutschland

Hinsichtlich der Prävalenz- und Inzidenzeinschätzung von DM (T1DM und T2DM) liegen in Deutschland sehr unterschiedliche Berechnungen vor (Burger und Tiemann 2005; Hauner et al. 2007; Hauner et al. 2008; Kurth 2012; Meisinger et al. 2010, PMV Forschungsgruppe 2013a, 2013b, 2013c, Rathmann et al. 2003; Robert Koch-Institut 2006, 2011a, 2012; Thefeld 1999; Wittchen et al. 2007). Eine weitere Veröffentlichung beschreibt sehr große regionale Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von DM (T1DM und T2DM) (Barner 2013).

Die Studien unterscheiden sich häufig hinsichtlich ihrer Zielpopulation und Untersuchungsmethode wie in Tabelle 3-F zu sehen ist, so dass sie untereinander kaum bzw. nicht zu vergleichen sind.

¹ Da in allen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Insulin als Kombinationspartner keine Unterscheidung zwischen Zwei- und Dreifachtherapie möglich war, wird die Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin in Modul 3C dargestellt.

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

| Studie (Publikation) | Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika | Methodik/Qualität der Datenerhebung | Berichtete Daten | Prävalenz | Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM |
|---|--|--|--|---|---------------------------------------|
| Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ (Robert Koch-Institut 2011a) | 21.262 Personen im Alter ab 18 Jahren | Telefonische Befragung einer repräsentativen Stichprobe | Diagnose von DM in den letzten 12 Monaten | 12-Monatsprävalenz von Diabetes (ohne Unterscheidung des Typs): 7,3% 95%-KI [6,8; 7,9] Lebenszeitprävalenz von Diabetes (ohne Unterscheidung des Typs): 8,8% (95%-KI [8,2; 9,4]) | Nein |
| DETECT Studie 2003-2007 (Wittchen et al. 2007) | 55.518 Patienten (Hauptstudie). Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen u. a. Stichtags-Prävalenzen von T1DM und T2DM | | | Prävalenz von T2DM: 15,3% | Ja |
| DETECT Studie 2003-2007 (Huppertz et al. 2009) | | | | Prävalenz von T2DM: 14,7% | Ja |
| GEMCAS-Studie (Hauner et al. 2008) | 35.869 Patienten aus der ambulanten Versorgung im Alter ab 18 Jahren | Randomisierte Auswahl von Allgemeinärzten und Internisten mit Fokus auf Primärversorgung verteilt über Deutschland – alle Patienten mit Einwilligung in 2 Wochen Zeitraum der Erhebung | Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands | Prävalenz von T1DM oder T2DM oder erhöhter Glukosetoleranztest: 15,7% | Nein |
| KORA-Studie (Rathmann et al. 2003) | 1.353 Teilnehmer aus der Region Augsburg im Alter von 55 bis 74 Jahre | Teilnehmer der Studie „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ | Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands | Prävalenz von T2DM oder Glukosetoleranztest: 40% der Studienpopulation im Alter zwischen 55-75 Jahre | Nein |
| KORA 4F-Studie (Meisinger et al. 2010) | 1.653 Teilnehmer aus der Region Augsburg im | Teilnehmer der Studie „Kooperative Gesundheits- | Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung | Prävalenz von T2DM oder Glukosetoleranztest: 16% der | Nein |

| Studie (Publikation) | Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika | Methodik/ Qualität der Datenerhebung | Berichtete Daten | Prävalenz | Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM |
|--|---|---|--|---|---------------------------------------|
| | Alter von 35 bis 59 Jahre | forschung in der Region Augsburg“ | Deutschlands | Studienpopulation im Alter zwischen 35-59 Jahre | |
| DEGS 2012 RKI (Kurth 2012) | 7.116 Teilnehmer im Alter von 18 bis 79 Jahre | Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt | Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands | Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A. | Nein |
| DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DETECT: <i>Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment</i> ; DM: Diabetes mellitus; GEMCAS: <i>German Metabolic and Cardiovascular Risk Project</i> ; KI: Konfidenzintervall; KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; RKI: Robert Koch-Institut, T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | | | | |

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

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

Die GEMCAS (*German Metabolic and Cardiovascular Risk Project*)-Studie untersuchte 35.869 Personen, von denen 12,2% (altersstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung von 2003) T2DM hatten (Hauner et al. 2008). Die Ergebnisse der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)-Studie aus dem Jahr 2000 bei einer Stichprobe von 1.353 Personen aus der Region Augsburg zeigten in der Altersgruppe der 55- bis 74-Jährigen, dass 40% aller Personen entweder bereits einen T2DM oder eine gestörte Glukosetoleranz hatten (Rathmann et al. 2003).

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

Die Behandlungsprävalenz des DM (T1DM und T2DM) nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 1998 bei 5,9 Prozent lag, ist seitdem kontinuierlich auf 8,9 Prozent im Jahr 2007 angestiegen (Hauner 2013). Bei einem Bevölkerungsstand von 82,0 Mio. (Statistisches Bundesamt 2009) sind dies 7,3 Mio. Menschen mit einem DM (T1DM und T2DM) bzw. 6,6 Mio. Patienten, die sich aufgrund eines T2DM (90% aller Diabetiker Hauner 2013) in Behandlung befinden. Somit beläuft sich die Behandlungsprävalenz für T2DM auf ca. 8% (Hauner 2013).

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

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

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

In Deutschland liegen nur wenige Studien zur Inzidenz des T2DM bzw. zur Veränderung der Inzidenz vor (Häussler et al. 2010) (Tabelle 3-G). Rathmann und Meisinger (2010) beziffern die gemessene Inzidenzrate bei 55- bis 74-jährigen Männern auf 20,2, bei Frauen dieser Altersgruppe auf 11,3 pro 1.000 Personenjahre, gemessen zu Beginn (1999-2001) und am Ende (2006-2008) der siebenjährigen Beobachtungszeit. Dies entspricht etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der deutschen Bevölkerung zwischen 55 bis 74 Jahren (Rathmann und Meisinger 2010).

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

| Studie (Publikation) | Teilnehmerzahl und Patientenalter | Methodik/ Qualität der Datenerhebung | Berichtete Daten | Inzidenz | Unterscheidung zwischen T1DM und T2DMf |
|--|---|--|---|--|--|
| KORA Kohortenstudie S4/F4 | 1.353 Teilnehmer im Alter von 55 bis 74 Jahre | Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des T2DM auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und follow-up 2006-2008 | Inzidenz des T2DM in der älteren Bevölkerung Deutschlands | Inzidenz: 15,8 pro 1.000 PJ | Ja |
| Wie häufig ist Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/ KORA-Studien | 887 Teilnehmer im Alter von 55 bis 74 Jahre | Ergebnis mehrerer bevölkerungsbasierter Studien (MONICA, KORA) | Standardisierte Inzidenzrate der 55- bis 74-Jährigen) | Inzidenz: 15,5 pro 1.000 PJ bei den 55- bis 74-jährigen Männern 20,2 pro 1.000 PJ und bei den 55- bis 74-jährigen Frauen 11,3 pro 1.000 PJ | Ja |
| Quelle: (Rathmann et al. 2009; Rathmann und Meisinger 2010) | | | | | |
| KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MONICA: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease; PJ: Personen-Jahre; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | | | | |

Altersspezifische Unterschiede

Ohne Unterscheidung des Diabetes-Typs lässt sich feststellen, dass die 12-Monats-Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (siehe Abbildung 3-4) (Robert Koch-Institut 2012). Dieser Anstieg ist zu einem großen Teil auf einen altersbedingten Anstieg der Prävalenz von T2DM zurückzuführen (Hauner et al. 2007).

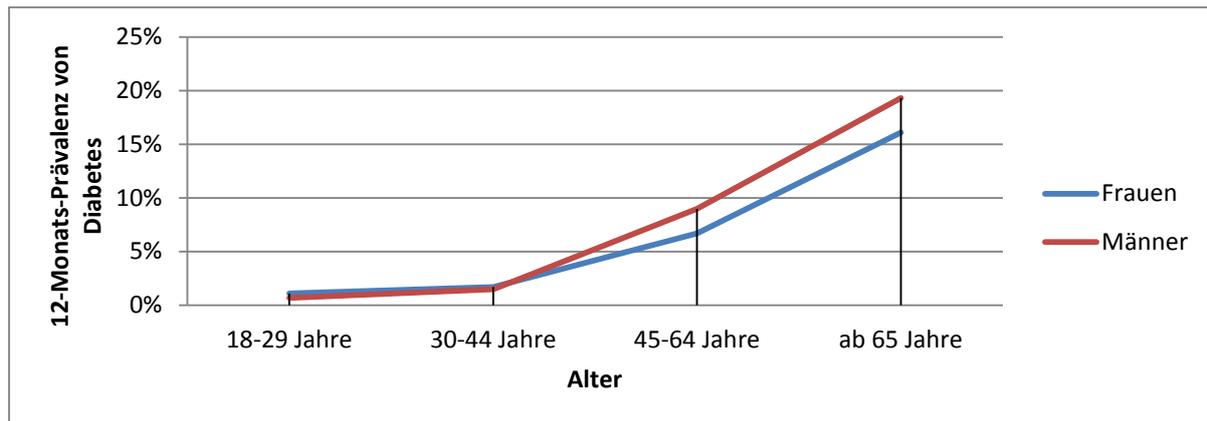


Abbildung 3-4: Anstieg der 12-Monats-Prävalenz mit zunehmendem Alter

Quelle: (Robert Koch-Institut 2012)

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

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

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

Zur Berechnung der zukünftigen Prävalenz von DM (T1DM und T2DM) wurde auf Daten aus dem Diabetes Atlas zurückgegriffen (International Diabetes Federation 2013a).

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

Zur Berechnung der zukünftigen Entwicklung der Prävalenz in Deutschland wurden im Diabetes Atlas unter anderem die KORA-Studie sowie eine Metastudie zur Prävalenz des unentdeckten DM herangezogen (Heidemann et al. 2009; Meisinger et al. 2010).

Die IDF geht davon aus, dass im Jahr 2013 von den 63.281.330 in Deutschland wohnenden Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren insgesamt 7.559.780 Patienten an einem DM (T1DM und T2DM) erkrankt sind (International Diabetes Federation 2013a). Dies entspricht einer Prävalenz von 11,95%. Gemäss den Berechnungen der IDF werden im Jahr 2035 in Deutschland 8.109.480 Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren an DM (T1DM und T2DM) erkrankt sein. Bei einer geschätzten Einwohnerzahl im Jahr 2035 in dieser Altersklasse in Deutschland von 57.376.790 Menschen entspricht dies einer Prävalenz von 14,13%.³ Unter der Annahme einer linearen Entwicklung entspricht dies einer Steigerungsrate der Patienten mit DM (T1DM und T2DM) von 0,32% pro Jahr.⁴

Hieraus lässt sich die Wohnbevölkerung im Jahr 2019 in Deutschland auf 61.613.227 Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren ableiten.⁵ Davon wären 7.706.092 Patienten an einem DM (T1DM und T2DM) erkrankt. Dies würde einer Prävalenz von 12,51% entsprechen.⁶

Ca. 90% der an Diabetes Erkrankten leiden an T2DM (Hauner 2013). Im Jahr 2019 werden demnach 6.935.483 Menschen zwischen 20 bis 79 Jahren an T2DM erkrankt sein (International Diabetes Federation 2013a). Dies entspricht einer erwarteten Prävalenz in Höhe von 11,26% im Jahr 2019 (Tabelle 3-H) (International Diabetes Federation 2013a).

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

⁴ Formel: $(\text{Endwert} / \text{Startwert})^{1/[\text{Anzahl Jahre}]} - 1$

⁵ Eigene Berechnung, beruhend auf International Diabetes Federation (2013b)

⁶ Eigene Berechnung, beruhend auf International Diabetes Federation (2013b)

Tabelle 3-H: Berechnung der zukünftigen Entwicklung der Diabetikerzahl und Diabetesprävalenz in Deutschland

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anzahl der Einwohner in Deutschland (20 bis 79 Jahre) | 63.000.209 | 62.720.337 | 62.441.709 | 62.164.318 | 61.888.159 | 61.613.227 |
| Steigerungsrate der Einwohner in Deutschland (20 bis 79 Jahre) | -0,44% | -0,44% | -0,44% | -0,44% | -0,44% | -0,44% |
| Anzahl der Patienten mit DM (20 bis 79 Jahre) | 7.583.969 | 7.608.238 | 7.632.584 | 7.657.008 | 7.681.511 | 7.706.092 |
| Steigerungsrate der Anzahl der Patienten mit DM (20 bis 79 Jahre) | 0,32% | 0,32% | 0,32% | 0,32% | 0,32% | 0,32% |
| Prävalenz von DM (20 bis 79 Jahre) | 12,04% | 12,13% | 12,22% | 12,32% | 12,41% | 12,51% |
| Anteil der Patienten mit T2DM | 90,00% | 90,00% | 90,00% | 90,00% | 90,00% | 90,00% |
| Anzahl der Patienten mit T2DM (20 bis 79 Jahre) | 6.825.572 | 6.847.414 | 6.869.326 | 6.891.308 | 6.913.360 | 6.935.483 |
| Prävalenz von Patienten mit T2DM (20 bis 79 Jahre) | 10,83% | 10,92% | 11,00% | 11,09% | 11,17% | 11,26% |
| Quelle: Eigene Berechnung beruhend auf (International Diabetes Federation 2013a) | | | | | | |
| T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | | | | | |

Mögliche Einflussfaktoren auf die Prävalenz in den nächsten Jahren

In den nächsten Jahren ist weiterhin aufgrund der demografischen Verschiebung mit einem erhöhten Durchschnittsalter der Bevölkerung zu rechnen (Statistisches Bundesamt 2009) und damit mit einer zunehmenden Diabetesprävalenz. So zeigt eine Studie zu Senioren in Hessen, dass knapp ein Viertel der Menschen im Alter von 75 bis 80 Jahren an T2DM erkrankt sind (Verbraucherzentrale Hessen e. V. 2011). Außerdem zeigen Hoffmann und Icks (2011), dass mit zunehmendem Gewicht die Prävalenz für T2DM steigt. Bei einem BMI $<25\text{kg/m}^2$ liegt die Prävalenz bei 2,1%, bei einem BMI $>40\text{kg/m}^2$ bei 27,8% (Hoffmann und Icks 2011). Durch verändertes Ernährungs- und Bewegungsverhalten, besonders bei Kindern und Jugendlichen, wird daher auch in dieser Bevölkerungsgruppe die Prävalenz für T2DM steigen (Danne 2003).

Auch bei Erwachsenen führen genetische Prädispositionen sowie veränderte Ernährungsweisen und Bewegungsmangel zu einer steigenden Anzahl an Übergewichtigen (Heidemann et al. 2013). Damit ist auch unter diesem Aspekt weiter mit einer gewissen zusätzlichen Steigerung der Prävalenz von T2DM (über den Wert von 0,35%) zu rechnen.

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Indikation B: Zweifachtherapie mit einem OAD oder GLP-1- Analogon ⁷ | Patienten: 611.183 (untere Grenze des 95%-KI: 609.775 obere Grenze des 95%-KI: 612.593) | Patienten: 555.128 (untere Grenze des 95%-KI: 553.784 obere Grenze des 95%-KI: 556.476) |
| Quelle: Eigene Berechnung (Boehringer Ingelheim 2014a, 2014c, IMS Health 2013; Waldeck 2013) | | |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: <i>Glucagon-like</i> Peptid 1; KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika | | |

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

Zielpopulation Indikation B (Zweifachtherapie)

Insgesamt stellt die Zielpopulation die Gruppe Patienten dar, die gemäß Zulassung im jeweiligen Indikationsgebiet für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel grundsätzlich in Frage kommen. Die gesamte Zielpopulation teilt sich gemäß den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie in einzelne Indikationen auf (Bundesärztekammer et al. 2013b):

Monotherapie mit einem OAD, wenn Metformin nicht vertragen wird

- **Im vorliegenden Modul wird betrachtet:**

Zweifachtherapie in Kombination mit einem OAD oder einem GLP-1-Rezeptoragonist

⁷ Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die oberen und unteren 95%-KI unter Verwendung der folgenden Formel (Wilson-Formel) berechnet:

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

r = Anzahl der Patienten in einer bestimmten Behandlungsmodalität

n = Gesamtanzahl der diagnostizierten Diabetespatienten

z = z-Wert für 95%-KI: 1,96

- Dreifachtherapie mit zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [C1] oder in einer Kombinationstherapie mit Insulin±andere blutzuckersenkende Arzneimittel [C2]

Zur Berechnung der Zielpopulation müssen besondere Patientengruppen, für die entweder aufgrund des Wirkungsprofils oder fehlender klinischer Erfahrungen keine Therapie mit Empagliflozin empfohlen wird, im Einzelnen betrachtet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In Hinblick auf die Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen ist in der Fachinformation angegeben: „Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl \geq 60 \text{ ml/min}$ nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer $CrCl < 60 \text{ ml/min}$ sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren $eGFR$ dauerhaft unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder deren $CrCl$ dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden $eGFR$ unter $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder einer persistierenden $CrCl$ unter 45 ml/min abgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist“ (Boehringer Ingelheim 2014c).

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

Tabelle 3-I: Klassifikation der Nierenfunktion

| Stadium der Nierenfunktion (eGFR und MDRD) | Klassifikation | eGFR [ml/min/1,73 m²] |
|--|--------------------------------------|---|
| CKD 1 | Normale Nierenfunktion | >90 |
| CKD 2 | Leichte Nierenfunktionsstörung | 60 bis ≤90 |
| CKD 3a | Mittelschwere Nierenfunktionsstörung | 45 bis <60 |
| CKD 3b | Mittelschwere Nierenfunktionsstörung | 30 bis <45 |
| CKD 4 | Schwere Nierenfunktionsstörung | <30 |
| CKD 5 | Terminale Niereninsuffizienz | ≤15 und Hämodialysepflicht |
| Quelle: (Merker et al. 2012b) | | |
| CKD: Chronische Nierenerkrankung (engl. <i>chronic kidney disease</i>); eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: <i>Modification of Diet in Renal Study Group</i> | | |
| Stadien-Einteilung nur eGFR | | |

Wie in Tabelle 3-I dargestellt, entspricht ein eGFR-Wert zwischen 60 und ≤ 90 ml/min/1,73 m² einer leichten Nierenfunktionsstörung. Laut Fachinformation kann Empagliflozin bei diesen Patienten eingesetzt werden. Ab dem Stadium „Mittelschwere Nierenfunktionsstörung“ (d.h. bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen bzw. ab einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² die Therapie mit Empagliflozin abgesetzt werden. Nachfolgend wird vereinfachend davon ausgegangen, dass Empagliflozin nicht für Patienten mit einem eGFR-Wert < 60 ml/min/1,73 m² geeignet ist.⁸ Da eine Nierenfunktionsstörung bei T2DM-Patienten mit zunehmendem Alter auftritt, dürfte Empagliflozin insbesondere für eine Therapie bei jüngeren Patienten geeignet sein (Boehringer Ingelheim 2014a; Waldeck 2013).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

In Hinblick auf die Anwendung bei Leberfunktionsstörungen ist in der Fachinformation angegeben: *„Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen“* (Boehringer Ingelheim 2014c).

Aufgrund fehlender Daten zu Prävalenz von schwerer Leberinsuffizienz und da der Anteil an Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (*Child Pough Score C*) sehr gering ist (5-Jahres-Überlebensrate ca. 21%) wird dieses Ausschlusskriterium bei der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter beachtet (National Institute for Health and Clinical Excellence 2012).

Ältere Patienten

In Hinblick auf die Anwendung bei älteren Patienten ist in der Fachinformation angegeben: *„Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden. Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen“* (Boehringer Ingelheim 2014c).

Daher werden über 85-Jährige nicht weiter berücksichtigt.

Kinder und Jugendliche

In Hinblick auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist in der Fachinformation angegeben: *„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor“* (Boehringer Ingelheim 2014c).

⁸ Aufgrund des Mangels an Daten werden evtl. Dosisanpassungen aufgrund einer Veränderung des eGFR-Wertes nicht beachtet.

Daher werden Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre nicht weiter berücksichtigt.

Herzinsuffizienz

In Hinblick auf die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist in der Fachinformation angegeben: „Die Erfahrungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Schweregrade I-II nach der New York Heart Association (NYHA) sind begrenzt; bei den NYHA-Schweregraden III-IV liegen keine Erfahrungen mit Empagliflozin aus klinischen Studien vor“ (Boehringer Ingelheim 2014c).

Wie in Kapitel 3.2.1 dargestellt, besteht bei T2DM-Patienten eine Korrelation zwischen Hypertonie und Herzinsuffizienz. Da der Anteil der Patienten mit Hypertonie mit zunehmendem CKD-Stadium ansteigt⁹ und Patienten ab einem CKD 2 (leichte Nierenfunktionsstörung) von der Therapie mit Empagliflozin ausgeschlossen sind, wird diese Einschränkung in der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter beachtet (Merker et al. 2012b).

Berechnung der Größe der Zielpopulation für die Zweifachtherapie

Aufgrund der oben genannten Einschränkungen werden zur Berechnung der Zielpopulation ausschließlich therapierte T2DM-Patienten zwischen 18 bis 85 Jahren und einem eGFR-Wert >60 ml/min/1,73 m² betrachtet. Da weitere Ausschlussgründe wie Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und/oder Herzinsuffizienz aufgrund ihres geringen Anteils an der Zielpopulation nicht weiter beachtet werden, kann die Berechnung in der Praxis zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen. Für Empagliflozin in der Indikation B (Zweifachtherapie) wird daher die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten wie in Abbildung 3-5 hergeleitet:¹⁰

⁹ CKD 1: 71,8% Hypertoniker, CKD 2: 81,1% Hypertoniker, CKD 3: 92,2% Hypertoniker und CKD 4: 97,1% Hypertoniker (Merker et al. 2012b)

¹⁰ Etwaige Abweichungen in der Herleitung der Zielpopulation sind auf Rundungsfehler zurückzuführen und werden folgend nicht weiter kommentiert.

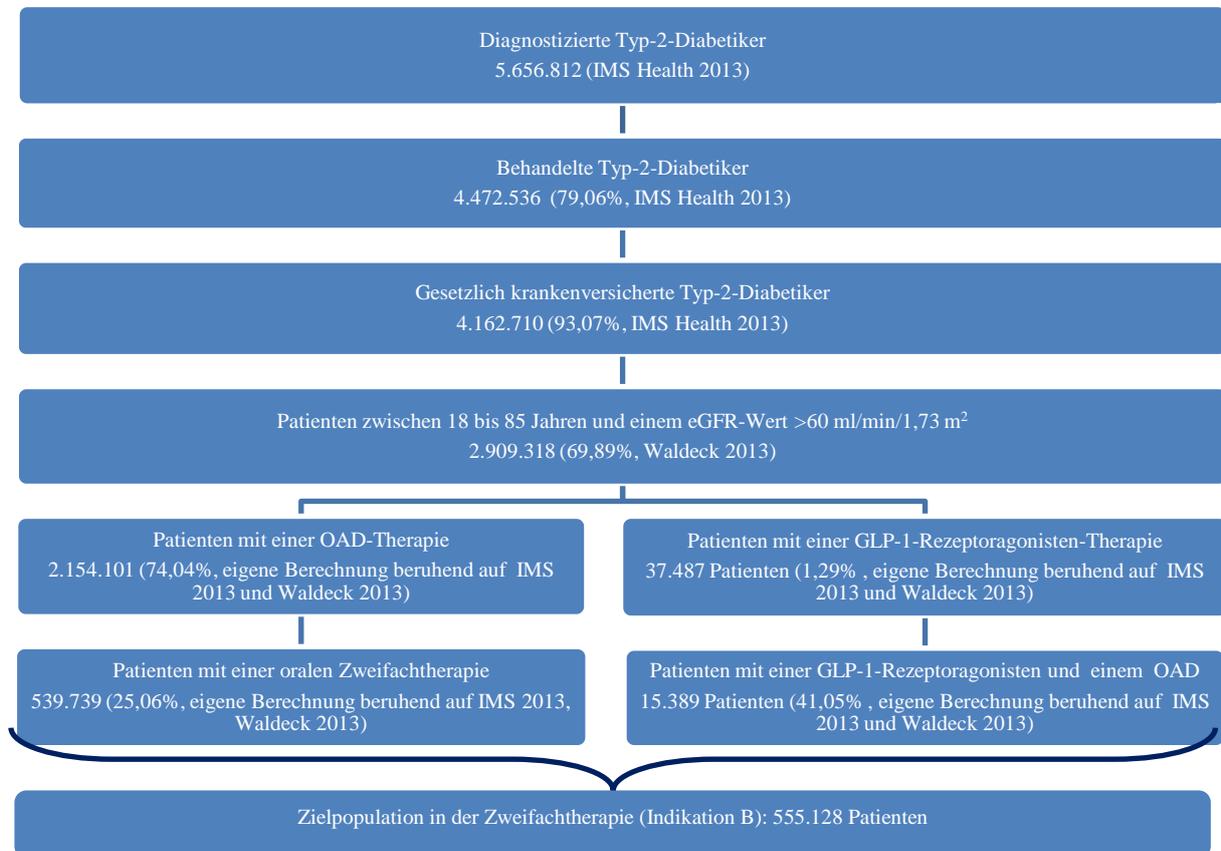


Abbildung 3-5: Herleitung der GKV-Zielpopulation in der Zweifachtherapie (Indikation B)¹¹
 Quelle: Eigene Berechnung (Boehringer Ingelheim 2014a; IMS Health 2013; Waldeck 2013)

Erläuterung der Berechnung der Zielpopulation Indikation B (Zweifachtherapie)

Mangels öffentlich zugänglicher epidemiologischer Daten zu den unterschiedlichen Therapieformen für T2DM-Patienten wird die Zielpopulation für Empagliflozin mit Daten aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* berechnet (Erläuterung des *IMS[®] Disease Analyzer* siehe Abschnitt 3.2.1) (IMS Health 2013).

Die *IMS[®] Disease Analyzer*-Daten zeigen in Untersuchungen eine sehr hohe Validität auch im Vergleich zu öffentlich zugänglichen Daten und sind daher für die Herleitung der Zielpopulation geeignet (Becher et al. 2009). Zur Berechnung der relevanten Zielpopulation aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* wurden die Verschreibungen im Zeitraum von August 2012 bis Juli 2013 erhoben. Insgesamt wurden die Daten von 1.947.962 Patienten (unabhängig von der Versicherungsart) im Untersuchungszeitraum erhoben und sowohl auf die Gesamtheit der

¹¹ Die Prozentangaben sind auf zwei Nachkommastellen gerundet.

in Deutschland lebenden Bevölkerung als auch auf die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten hochgerechnet.

Laut dem *IMS® Disease Analyzer* gab es im Untersuchungszeitraum hochgerechnet 5.656.812 Patienten mit einem diagnostizierten T2DM. Hiervon wurden 4.472.536 Patienten an ihrem T2DM behandelt. Dies entspricht einem Anteil von 79,06% der T2DM-Patienten (IMS Health 2013). Hiervon waren 4.162.710 Patienten gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht einem Anteil von 93,07%. Dieser Anteil entspricht in etwa dem allgemeinen Anteil der gesetzlich krankenversicherten in Deutschland in Höhe von 90% (Wissenschaftliches Institut der AOK 2013) und bestätigt damit die hohe Validität der Daten des *IMS® Disease Analyzer*.

Zur Berechnung der Zielpopulation für Empagliflozin werden nur Patienten zwischen 18 bis 85 Jahren und einem eGFR-Wert $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ betrachtet. Zur Berechnung dieses Anteils der Patienten wurde auf Daten aus der Studie „Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland“ zurückgegriffen (Boehringer Ingelheim 2014a; Waldeck 2013). Dabei wurden von Februar bis Juli 2011 in Deutschland 2.500 Patienten mit T2DM aus 250 unter epidemiologischen Gesichtspunkten randomisierten Hausarzt-Praxen einmalig untersucht (Merker et al. 2012b).

Laut dieser Studie waren 69,89% der Patienten entsprechend der relevanten Zielpopulation zwischen 18 bis 85 Jahren und hatten einen eGFR-Wert $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Boehringer Ingelheim 2014a; Waldeck 2013). Unter der Annahme, dass sich diese Subpopulation hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieformen nicht von der Gesamtpopulation (therapierte GKV-Patienten) unterscheidet, wird dieser Anteil von 69,89% (T2DM-Patienten zwischen 18 bis 85 Jahre und einen eGFR-Wert $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) auf die Daten des *IMS® Disease Analyzer* übertragen. Damit waren 2.909.318 gesetzlich krankenversicherte Patienten gemäß der Zielpopulation zwischen 18 bis 85 Jahren und hatten einen eGFR-Wert $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (eigene Berechnung Boehringer Ingelheim 2014a; IMS Health 2013; Waldeck 2013). Hiervon wurden 2.154.101 Patienten mit einer OAD therapiert. In der Indikation A (Monotherapie) ist eine Behandlung mit Empagliflozin bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird (Boehringer Ingelheim 2014c). Laut der Behandlungsempfehlung der Bundesärztekammer wird Metformin als medikamentöse Therapie erster Wahl empfohlen (vgl. Abschnitt 3.2.1) (Bundesärztekammer et al. 2013b). Daher wird nachfolgend davon ausgegangen, dass bei Patienten, die in der Monotherapie nicht mit Metformin behandelt werden, eine Metformin-Unverträglichkeit vorliegt.

In der Indikation B (Zweifachtherapie) ist eine Behandlung mit Empagliflozin bei Erwachsenen mit mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Zweifachtherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel einschließlich Insulin angezeigt, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Boehringer Ingelheim 2014c).

Von den 2.909.318 gesetzlich krankenversicherten Patienten, die generell für eine Behandlung mit Empagliflozin in Frage kommen würden, wurden 539.739 Patienten mit einer oralen Zweifachtherapie behandelt. Weitere 15.389 Patienten wurden mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten und einem OAD behandelt (eigene Berechnung Boehringer Ingelheim 2014a; IMS Health 2013; Waldeck 2013).

Insgesamt ergibt sich somit eine GKV-relevante Zielpopulation in Indikation B (Zweifachtherapie) von insgesamt 555.128 Patienten (95%-KI [553.784; 556.476]).

Wendet man dieselben Berechnungen unabhängig von der Versicherungsart an, entspricht dies in Indikation B (Zweifachtherapie) einer Zielpopulation von insgesamt 611.183 Patienten (95%-KI [609.775; 612.593]).

Patienten pro Empagliflozin-Kombinationstherapie

Patientenzahlen pro Empagliflozin-Zweifachtherapie liegen auf Wirkstoffebene nicht vor. Aus diesem Grund wurde basierend auf der angeführten Zielpopulation von 555.128 Patienten die Patientenzahlen pro Empagliflozin-Zweifachtherapie anhand von Versorgungsanteilen aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* und dem Arzneiverordnungs-Report (AVR) berechnet. Im ersten Schritt wurden die Versorgungsanteile pro Wirkstoffklasse aus dem *IMS[®] Disease Analyzer* berechnet (Tabelle 3-J) (IMS Health 2013). Um die Patientenzahlen pro Empagliflozin-Kombinationstherapie auf Wirkstoffebene berechnen zu können, wurden in einem zweiten Schritt die Absoluten Verordnungen pro Wirkstoff aus dem AVR herangezogen und die Versorgungsanteile berechnet (Schwabe und Paffrath 2013). Hiernach wurden die Patienten pro Wirkstoffklasse mit dem Wirkstoffanteil an der Wirkstoffklasse multipliziert (Tabelle 3-K) (Beispiel: 94.957 Patienten mit einem Sulfonylharnstoff in der Zweifachtherapie x 15,94% Anteil Glibenclamid an Sulfonylharnstoff = 15.139 Patienten in der Zweifachtherapie Empagliflozin+Glibenclamid).

Tabelle 3-J: Patienten in der Empagliflozin-Zielpopulation (Wirkstoffklassenebene)

| Zweifachtherapie | Anteil (IMS [®] Disease Analyzer) | Patienten Zielpopulation |
|--|---|-----------------------------|
| Metformin in Zweifachtherapie | 48,16% | 267.341 |
| Sulfonylharnstoffe in Zweifachtherapie | 17,11% | 94.957 |
| DPP-4-Inhibitoren in Zweifachtherapie | 33,29% | 184.802 |
| GLP-1-Rezeptoragonisten in Zweifachtherapie | 1,45% | 8.028 |
| Gesamt | 100% | 555.128 |

DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: *Glucagon-like* Peptid 1; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika
Quelle: (IMS Health 2013)

Tabelle 3-K: Patienten in der Empagliflozin-Zielpopulation (Wirkstoffebene)

| Zweifachtherapie | Verordnungen (Mio. DDD) | Anteil an Wirkstoffklasse | Patienten in Kombination mit Empagliflozin |
|---|----------------------------|------------------------------|---|
| Metformin | 605,4 | 100,00% | 267.341 |
| Sulfonylharnstoffe | 359,4 | 100,00% | 94.957 |
| Glibenclamid | 57,3 | 15,94% | 15.136 |
| Glimepirid | 302,1 | 84,06% | 79.821 |
| DPP-4-Inhibitoren | 230,9 | 100,00% | 184.802 |
| Saxagliptin | 14,1 | 6,11% | 11.291 |
| Sitagliptin | 158,8 | 68,77% | 127.088 |
| Vildagliptin | 58,0 | 25,12% | 46.422 |
| GLP-1-Rezeptoragonisten | 25,9 | 100,00% | 8.028 |
| Exenatid (Bydureon) | 3,1 | 11,97% | 961 |
| Exenatid (Byetta) | 5,6 | 21,62% | 1.736 |
| Liraglutid | 17,2 | 66,41% | 5.331 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombination mit Metformin) | | | |
| Glibenclamid | 57,3 | 15,94% | 88.505 |
| Glimepirid | 302,1 | 84,06% | 466.623 |

DDD: *Defined Daily Dose*; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: *Glucagon-like* Peptid 1
Quelle: (Schwabe und Paffrath 2013)

Zu beachten ist jedoch, dass mit Dapagliflozin erst am 12. November 2012 der erste SGLT-2-Inhibitor auf dem Markt zugelassen wurde, daher ist der Anteil im Erhebungszeitraum noch sehr gering (Fricke und Schwabe 2013). Durch den Markteintritt von weiteren SGLT-2-

Inhibitoren dürfte sich auch zukünftig die Verteilung der Medikamente auf dem Markt für Antidiabetika insgesamt verändern. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass zum Beispiel der Einsatz von Steuerungsmechanismen wie DMP das Versorgungsgeschehen insgesamt verändern können (Lente et al. 2008).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--------------------------|--|
| Indikation B: Zweifachtherapie mit einem OAD oder GLP-1-Analogen ¹² | T2DM-Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² welche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle zusätzlich zu einem OAD/GLP-1-Rezeptoragonisten ein weiteres blutzuckersenkendes Therapeutikum benötigen. | Beträchtlich | Patienten: 555.128 (untere Grenze des 95%-KI: 553.784; obere Grenze des 95%-KI: 556.476) |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014a, 2014c, IMS Health 2013; Waldeck 2013) | | | |
| eGFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: <i>glucagon-like</i> Peptid 1; KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum/orale Antidiabetika ; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 | | | |

¹² Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die oberen und unteren 95%-KI unter Verwendung der folgenden Formel (Wilson-Formel) berechnet:

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

r = Anzahl der Patienten in einer bestimmten Behandlungsmodalität

n = Gesamtanzahl der diagnostizierten Diabetespatienten

z = z-Wert für 95%-KI: 1,96

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

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

Nach Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel 1. Abschnitt § 3 (1) ist das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt zu quantifizieren (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c):

- Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen;
- ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen;
- ein geringer Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen;
- ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt;
- es ist kein Zusatznutzen belegt;
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie; § 7 Absatz 2 Satz 6 bleibt unberührt.

Bewertung der Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext

Durch die konsistenten Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg gegenüber Glimepirid in der *add-on*-Therapie zu Metformin konnte ein Zusatznutzen von Empagliflozin im Vergleich zur ZVT in der Zweifachtherapie gezeigt werden.

Im Vergleich zu Glimepirid weist Empagliflozin in der Zweifachtherapie bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung Vorteile hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht und Blutdruck auf. In Hinblick auf mehrere Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE), Harnwegsinfektionen, major adverse cardiovascular events (MACE)-3, Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) zeigten die Ergebnisse von Empagliflozin keinen Unterschied zu Glimepirid. Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt auch bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf. Ein bedeutender Vorteil von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie besteht hingegen in der signifikant und klinisch relevant reduzierten Häufigkeit von Hypoglykämien. Dies trifft sowohl auf bestätigte Hypoglykämien als auch auf symptomatische (PG <54 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zu.

Somit weist Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid stark ausgeprägte Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie schwerwiegender Nebenwirkungen auf.

Auf Ebene der einzelnen Endpunkte ergeben sich für Empagliflozin+Metformin vs. Glimepirid+Metformin folgende Zusatznutzeinstufungen: einmal erheblicher, dreimal beträchtlicher, einmal geringer, einmal nicht quantifizierbarer und sechsmal kein Zusatznutzen sowie einmal ein geringerer Nutzen.

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 und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de), des IQWiG (www.iqwig.de), der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>), der AkdÄ (<http://www.akdae.de/>) sowie der WHO (<http://www.who.int/diabetes/en/>). Außerdem wurden auch fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie und dem Deutschen Ärzteblatt als Grundlage hinzugezogen.

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

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

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

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

Die Daten zur Epidemiologie wurden auf den Internetseiten des RKI (www.rki.de) und der Gesundheitsberichterstattung der Bundes (www.gbe-bund.de) (Robert Koch-Institut 2005, 2011b) sowie auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) (Statistisches Bundesamt 2009) 2009 recherchiert. Weiterhin wurden verschiedene Veröffentlichungen zu den deutschen Studien DETECT (Huppertz et al. 2009; Pittrow et al. 2006; Robert Koch-Institut 2005), GEMCAS (Hauner et al. 2008), KORA/MONICA (Meisinger et al. 2009; Meisinger et al. 2010; Rathmann et al. 2003; Rathmann und Meisinger 2010) und DEGS (Kurth 2012), die Deutschen Gesundheitsberichte Diabetes 2010 und 2013 (Hauner 2013), der IDF-Atlas (International Diabetes Federation 2012, 2013a, 2013b) (www.idf.org) sowie das Weißbuch Diabetes (Häussler et al. 2010) herangezogen. Die detaillierten Informationen zur Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz finden sich in der Stellungnahme von Boehringer Ingelheim zur vom IQWiG am 28.12.2011 fertig

gestellten Nutzenbewertung zu Linagliptin (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012) und in den dort erbrachten Referenzen.

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. AbZ-Pharma 2013. *Fachinformation Acarbose® AbZ: August 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
2. AbZ-Pharma 2014. *Fachinformation Metformin® AbZ 850 mg Filmtabletten: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
3. Adler A. I., Stratton I. M., Neil H. A. W. et al. 2000. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. *British Medical Journal* 321 (7258), S. 412–419.
4. 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: 05.06.2014.
5. Alexander C. M., Landsman P. B., Teutsch S. M. und Haffner S. M. 2003. *NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older*. *Diabetes* 52 (5), S. 1210–1214.
6. Alvarez Guisasola F., Mavros P., Nocea G., Alemao E., Alexander C. M. und Yin D. 2008. *Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10 (Suppl 1), S. 8–15.
7. American Diabetes Association 2005. *Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia*. *Diabetes Care* 28 (5), S. 1245–1249.
8. Andrianesis V. und Doupis J. 2013. *The role of kidney in glucose homeostasis: SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment*. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 6 (5), S. 1-21 early online.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009. *Diabetes mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*, 2. Aufl. Sonderheft 1. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>, abgerufen am: 28.05.2014.
10. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013a. *Fachinformation Byetta®: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

11. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013b. *Fachinformation Forxiga® 5mg/10mg Filmtabletten: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
12. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014. *Fachinformation Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
13. Barmer 2013. *Standardisierte Diabetesprävalenzen je Bundesland 2012*. Verfügbar unter: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/BILDER/Presse/2013/Diabetes-Praevalenzen_erg_klein_01.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
14. Barnett A. H., Cradock S., Fisher M., Hall G., Hughes E. und Middleton A. 2010. *Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes*. *International Journal of Clinical Practice* 64 (8), S. 1121–1129.
15. 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.
16. Berlin-Chemie 2013a. *Fachinformation Sitagliptin Metformin - Velmetia® 50 mg/850 mg Filmtabletten/Velmetia® 50 mg/1000 mg Filmtabletten: August 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
17. Berlin-Chemie 2013b. *Fachinformation Sitagliptin Xelevia® 25/50/100mg Filmtabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
18. Bloomgarden Z. T. 2008. *Glycemic Control in Diabetes: A Tale of Three Studies*. *Diabetes Care* 31 (9), S. 1913–1919.
19. Boehringer Ingelheim 2011. *Summary of Product Characteristics Trajenta® 5 mg film-coated tablets: August 2011*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
20. Boehringer Ingelheim 2012a. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.
21. Boehringer Ingelheim 2012b. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.
22. Boehringer Ingelheim 2012c. *Studienbericht Studie 1245.9* Document number: U10-2261-04. *Data on file*.
23. Boehringer Ingelheim 2013a. *Studienbericht Studie 1245.33* Document number: U12-3817-01. *Data on file*.
24. Boehringer Ingelheim 2013b. *Studienbericht Studie 1245.49* Document number: U13-2122-01. *Data on file*.

25. Boehringer Ingelheim 2014a. *Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland. Data on file.*
26. Boehringer Ingelheim 2014b. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file.*
27. Boehringer Ingelheim 2014c. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®: Juni 2014.* Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.
28. Bramlage P., Binz C., Gitt A. K. et al. 2010. *Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis): study protocol and patient characteristics at baseline.* Cardiovascular Diabetology 9 (53), S. 1–14.
29. Brown D. X. und Evans J. M. M. 2012. *Choosing between GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: A Pharmacological Perspective.* Journal of Nutrition and Metabolism 2012, S. 1–10.
30. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010. *Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 5.* Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2013-05_01.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
31. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2011. *Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 1.2.* Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
32. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013a. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: Version 1.* Verfügbar unter: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/>, abgerufen am: 05.06.2014.
33. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013b. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3.* Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf, abgerufen am: 02.07.2014.
34. Burger M. und Tiemann F. 2005. *Diabetes mellitus in Deutschland.* Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 48 (11), S. 1242–1249.

35. Buysschaert M., Paris I., Selvais P., Oriot P. und Preumont V. 2012. *Glycemic Control and Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Intensified To Three Insulin Regimens After Therapeutic Failure To Exenatide*. *Acta Clinica Belgica* 67 (4), S. 250–254.
36. Clinicaltrials.gov 2014. *BI 10773 Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: 1245.25; NCT01131676*. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676?term=1245.25&rank=1>, abgerufen am: 21.07.2014.
37. Danne T. 2003. *Typ 2 Diabetes bei Kindern immer häufiger: steigende Zahl an übergewichtigen Kindern führt zu "Altersdiabetes" in jungen Jahren*. Verfügbar unter: <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/news/archiv/08-2003/index.html?TextID=2411>, abgerufen am: 05.06.2014.
38. Davis R. E., Morrissey M., Peters J. R., Wittrup-Jensen K., Kennedy-Martin T. und Currie C. J. 2005. *Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes*. *Current Medical Research and Opinion* 21 (9), S. 1477–1483.
39. DeFronzo R. A., Hompesch M., Kasichayanula S. et al. 2012. *Dapagliflozin reduces renal threshold for glucose excretion in type 2 diabetes*. *Diabetologia* 55 (Suppl 1), S. 747.
40. Del Prato S. 2009. *Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies*. *Diabetic Medicine* 26 (12), S. 1185–1192.
41. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2004. *Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes: Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. Verfügbar unter: http://diabetes-news.de/wp-content/uploads/2013/09/empfehlung_beruf_6.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
42. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2012. *Gefahr Unterzucker: Diabetes Herbsttagung: Unterzucker bei Diabetes – alte Menschen erkennen die Symptome oft nicht. DDG Pressemeldungen*. Verfügbar unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/nc/presse/ddg-pressemeldungen/meldungen-detailansicht/article/diabetes-herbsttagung-unterzucker-bei-diabetes-alte-menschen-erkennen-die-symptome-oft-nicht.html?cHash=98229a1941bac14f6d573515233116ee&sword_list\[0\]=gefahr&sword_list\[1\]=unterzucker](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/nc/presse/ddg-pressemeldungen/meldungen-detailansicht/article/diabetes-herbsttagung-unterzucker-bei-diabetes-alte-menschen-erkennen-die-symptome-oft-nicht.html?cHash=98229a1941bac14f6d573515233116ee&sword_list[0]=gefahr&sword_list[1]=unterzucker), abgerufen am: 05.06.2014.
43. Drucker D. J. 2007. *Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes: Preclinical biology and mechanisms of action*. *Diabetes Care* 30 (6), S. 1335–1343.
44. Duvnjak L., Bulum T. und Metelko Z. 2008. *Hypertension and the metabolic syndrome*. *Diabetologia Croatica* 2008 (37-4), S. 83–89.
45. Egan A. G., Blind E., Dunder K. et al. 2014. *Pancreatic safety of Incretin-Based Drugs: FDA and EMA Assessment*. *The New England Journal of Medicine* 370 (9), S. 794–797.

46. Esposito K., Chiodini P., Bellastella G., Maiorino M. I. und Giugliano D. 2012. *Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients.* Diabetes, Obesity and Metabolism 14 (3), S. 228–233.
47. European Medicines Agency 2013. *Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vipidia.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf, abgerufen am: 15.05.2014.
48. Evans J. M. M., Ogston S. A., Emslie-Smith A. und Morris A. D. 2006. *Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin.* Diabetologia 49 (5), S. 930–936.
49. Ferner R. E. und Neil H. A. W. 1988. *Sulphonylureas and hypoglycaemia.* British Medical Journal 2 (296), S. 949–950.
50. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S. et al. 2014. *Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients.* Journal of Clinical Investigation 124 (2), S. 499–508.
51. Food and Drug Administration 2008. *Guidance for Industry. Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes.* Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
52. Forst T., Hanefeld M., Jacob S. et al. 2013. *Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies.* Diabetes & Vascular Disease Research 10 (4), S. 302–314.
53. Freichel M. und Mengel K. 2013. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013.* Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–368.
54. Fricke U. und Schwabe U. 2013. *Arzneiverordnungs-Report: Neue Arzneimittel 2012*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013.* Springer, Berlin, Heidelberg, S. 47–120.
55. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T. et al. 2012. *2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial.* Lancet 380 (9840), S. 475–483.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. *Zusammenfassende Dokumentation Stand: 12. Juni 2012 I über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin. vom 29. März 2012.* Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin/Metformin*. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>, abgerufen am: 05.06.2014.
60. Gerich J. E. 2010. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications*. Diabetic Medicine 27 (2), S. 136–142.
61. Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P. et al. 2008. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes*. The New England Journal of Medicine 358 (24), S. 2545–2559.
62. Gram J., Henriksen J. E., Grodum E. et al. 2011. *Pharmacological Treatment of the Pathogenetic Defects in Type 2 Diabetes: the randomized multicenter South Danish Diabetes Study*. Diabetes Care 34 (1), S. 27–33.
63. Hach T., Gerich J. E., Salsali A. et al. 2013. *Empagliflozin Improves Glycemic Parameters and Several Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM): Pooled Data from Four Pivotal Phase III Trials: Poster No. 69-LB*. American Diabetes Association, June 2013, Chicago.
64. Haffner S. M., Lehto S., Rönnekaa 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.
65. Hagen B., Altenhofen L., Groos S., Kretschmann J. und Weber A. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein*. Echo VERLAGSGRUPPE GmbH, Köln, S. 37-57.
66. Hardman T. C., Rutherford P., Dubrey S. W. und Wierzbicki A. S. 2010. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: from Apple Tree to 'Sweet Pee'*. Current Pharmaceutical Design 16 (34), S. 3830–3838.

67. Hauner H. 1996. *Gesundheitsrisiken von Übergewicht und Gewichtszunahme*. Deutsches Ärzteblatt 93 (51–52), S. 3405–3409.
68. Hauner H. 2013. *Diabetesepidemie und Dunkelziffer*, in: DiabetesDE (Hrsg.), *Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2013*. Kirchheim + Co., Mainz, S. 10–16.
69. Hauner H., Hanisch J., Bramlage P. et al. 2008. *Prevalence of Undiagnosed Type-2-Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in German Primary Care: Data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 116 (1), S. 18–25.
70. 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.
71. Häussler B., Klein S. und Hagenmeyer E.-G. 2010. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahmen und Zukunftsperspektiven*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York.
72. 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.
73. Heidemann C., Du Y., Schubert I., Rathmann W. und Scheidt-Nave C. 2013. *Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 5/6 (5-6), S. 667–668.
74. Heidemann C., Kroll L., Icks A., Lampert T. und Scheidt-Nave C. 2009. *Prevalence of known diabetes in German adults aged 25-69 years: results from national health surveys over 15 years*. Diabetic Medicine 26 (6), S. 655–658.
75. Heise T., Seewaldt-Becker E., Macha S. et al. 2013. *Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, Obesity and Metabolism 15 (7), S. 613–621.
76. Hoffmann F. und Icks A. 2011. *Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies*. Diabetic Medicine 28 (8), S. 919–923.
77. Huppertz E., Pieper L., Klotsche J. et al. 2009. *Diabetes Mellitus in German Primary Care: Quality of Glycaemic Control and Subpopulations not well Controlled - Results of the DETECT Study*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 117 (1), S. 6–14.
78. IMS Health 2013. *IMS® Disease Analyzer Patientenpotenziale im Diabetes Markt. Data on file*.

79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht. Auftrag V09-04 Version 1.0 Stand: 07.11.2011.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012. *Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten Abschlussbericht: Version 1.0 Stand 14.05.2012.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. *Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Stand: 27.06.2013.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
82. International Diabetes Federation 2012. *Diabetes Atlas 5th Edition: UPDATE.* Verfügbar unter: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=0CEgQFjAF&url=https%3A%2F%2Fwww.idf.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FIDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls&ei=h6LrU6KiAdj_yQT504HQBA&usg=AFQjCNGc6lZP11OvGPWVwtNACsJvZ92kOw&bvm=bv.72938740,d.aWw, abgerufen am: 05.06.2014.
83. International Diabetes Federation 2013a. *Diabetes Atlas 6th Edition: Estimates 2013_2035.xls.* Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/6th%20Edition%20Estimates%202013_2035_0.xls, abgerufen am: 05.06.2014.
84. International Diabetes Federation 2013b. *Diabetes Atlas 6th Edition.* Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
85. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B. et al. 2012. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetes Care 35 (6), S. 1364–1379.
86. 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.
87. Janssen 2013. *Fachinformation Invokana® 100 mg Filmtabletten/Invokana® 300 mg Filmtabletten: November 2013.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

88. Johnson J. A., Simpson S. H., Toth E. L. und Majumdar S. R. 2005. *Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes*. Diabetic Medicine 22 (4), S. 497–502.
89. Johnston S. S., Conner C., Aagren M., Smith D. M., Bouchard J. und Brett J. 2011. *Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes*. Diabetes Care 34 (5), S. 1164–1170.
90. Kahn B. B. und Flier J. S. 2000. *Obesity and insulin resistance*. Journal of Clinical Investigation 106 (4), S. 473–481.
91. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A. et al. 2006. *Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy*. The New England Journal of Medicine 355 (23), S. 2427–2443.
92. Kellerer M. 2001. *Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes*. Verfügbar unter: <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/insulinresistenz/index.html?TextID=969#6>, abgerufen am: 05.06.2014.
93. 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. 76–84.
94. Kern W. 2011. *Hypoglykämie bei Menschen mit Diabetes mellitus*. Der Diabetologe 7 (7), S. 515–526.
95. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Davis M. D. und DeMets D. L. 1989. *Is Blood Pressure a Predictor of the Incidence or Progression of Diabetic Retinopathy?* Archives of Internal Medicine 149 (11), S. 2427–2432.
96. Korytkowski M. 2002. *When oral agents fail: practical barriers to starting insulin*. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 26 (Suppl 3), S. S18-24.
97. Kulzer B. 2005. *Angst vor der Spritze ...* Verfügbar unter: <http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/behandlung/index.html?TextID=2733>, abgerufen am: 05.06.2014.
98. Kurth B. M. 2012. *Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS)*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2012 (8), S. 980–990.
99. Laiteerapong N., Karter A. J., Liu J. Y. et al. 2011. *Correlates of Quality of Life in Older Adults With Diabetes: The Diabetes & Aging Study*. Diabetes Care 34 (8), S. 1749–1753.
100. Lente v. E., Willenborg P. und Egger B. 2008. *Auswirkungen der Disease-Management-Programme auf die Versorgung chronisch kranker Patienten in Deutschland: eine Zwischenbilanz*. G+S 2008 (3), S. 10–18.

101. Liebl A., Mata M. und Eschwège E. 2002. *Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe*. Diabetologia 45 (7), S. 23–28.
102. 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.
103. Lundkvist J., Berne C., Bolinder B. und Jönsson L. 2005. *The economic and quality of life impact of hypoglycemia*. The European Journal of Health Economics 6 (3), S. 197–202.
104. Marrett E., Stargardt T., Mavros P. und Alexander C. M. 2009. *Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain*. Diabetes, Obesity and Metabolism 11 (12), S. 1138–1144.
105. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. Diabetologie und Stoffwechsel 2009 (4), S. 32–64.
106. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2011. *Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2*. Diabetologie und Stoffwechsel Supplement 2 (6), S. 131–136.
107. Mehnert H. 2013. *Hypoglykämien fördern Herzinfarkte, Stürze und Demenz*. Verfügbar unter: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/article/841868/mehnert-kolumne-hypoglykaemien-foerdern-herzinfarkte-stuerze-demenz.html>, abgerufen am: 05.06.2014.
108. Meisinger C., Kandler U. und Ladwig K. H. 2009. *Living Alone is Associated with an Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Men but Not Women From the General Population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study*. Psychosomatic Medicine 71 (7), S. 784–788.
109. Meisinger C., Strassburger K., Heier M. et al. 2010. *Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study*. Diabetic Medicine 27 (3), S. 360–362.
110. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012a. *Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Menschen mit Typ 2 Diabetes in Deutschland - eine repräsentative Analyse*. Deutsche-Diabetes-Gesellschaft, 2012.
111. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012b. *Prävalenz der Hypertonie in Korrelation zur Nierenfunktion bei Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland: Poster Nr. PSI-3*. 36. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL®/ Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Dezember 2012, Berlin.

112. Merker L., Gallwitz B., Waldeck B. und Schoene K. 2012c. *Verordnungshäufigkeit von Antihypertensiva bei Diabetes mellitus Typ 2 in unterschiedlichen Altersgruppen: Poster Nr. PSI-1*. 36. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL®/ Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Dezember 2012, Berlin.
113. Miller R. A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B. und Birnbaum M. J. 2013. *Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP*. Nature 494 (7436), S. 256–260.
114. National Institute for Health and Clinical Excellence 2012. *What is the Child-Pugh score? Prepared by UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals*. Verfügbar unter: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/GetDocument.aspx?pageId=787974>, abgerufen am: 05.05.2014.
115. Nissen S. E. und Wolski K. 2007. *Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes*. The New England Journal of Medicine 356 (24), S. 2457–2471.
116. Novartis Pharma 2013. *Fachinformation Vildagliptin Metformin Eucreas® 50 mg/850 mg Filmtabletten/Eucreas® 50 mg/1000mg Filmtabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
117. Novo Nordisk 2012. *Fachinformation Actrapid®: November 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
118. Novo Nordisk 2013. *Fachinformation Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: März 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
119. Oyer D. S. 2013. *The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes*. Current Diabetes Reviews 9 (3), S. 195–208.
120. Panten U., Schwanstecher M. und Schwanstecher C. 1996. *Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 104 (1), S. 1–9.
121. Petrak F., Rodriguez Rubio A., Kaltheuner M. et al. 2011. *Psychische Belastungen und Therapieadhärenz von Patienten mit Diabetes in DSPen*. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 1/2011 (20), S. 7–14.
122. Pittrow D., Stalla G. K., Zeiher A. M. et al. 2006. *Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 101 (8), S. 635–644.
123. PMV Forschungsgruppe 2013a. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 1: Medikamentöse Behandlung und Morbiditätsentwicklung inzidenter Diabetiker in einer Längsschnittsbeobachtung von sieben Jahren. Data on file*.

124. PMV Forschungsgruppe 2013b. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/ KV Hessen. Modul 3: Exzessanalysen. Data on file.*
125. PMV Forschungsgruppe 2013c. *Diabetes mellitus: Versorgungsepidemiologie auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen. Modul 2: Patientencharakteristika bei Erstverordnung einer medikamentösen Therapie. Data on file.*
126. Rathmann W., Haastert B., Icks A. et al. 2003. *High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000.* Diabetologia 46 (2), S. 182–189.
127. Rathmann W. und Meisinger C. 2010. *Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/KORA-Studien.* Der Diabetologe 6 (3), S. 170-176.
128. Rathmann W., Scheidt-Nave C., Roden M. und Herder C. 2013. *Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion.* Deutsches Ärzteblatt 110 (19), S. 331–337.
129. Rathmann W., Strassburger K., Heier M. et al. 2009. *Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study.* Diabetic Medicine 26 (12), S. 1212–1219.
130. Regionalbüros für Europa von WHO und IDF 1989. *Die St. Vincent Deklaration - Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung.* Regionalbüros für Europa von WHO und IDF, Oktober 1989, St. Vincent.
131. Reinauer H. und Scherbaum W. A. 2009. *Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA1c.* Deutsches Ärzteblatt 106 (17), S. 805–806.
132. Robert Koch-Institut 2005. *Diabetes Mellitus (Heft 24).* Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
133. Robert Koch-Institut 2006. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht.* Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
134. Robert Koch-Institut 2011a. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009".* Robert Koch-Institut (RKI), Berlin.
135. Robert Koch-Institut 2011b. *Diabetes mellitus in Deutschland.* GBE Kompakt 2 (3), S. 1–7.
136. Robert Koch-Institut 2012. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010": Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* Robert Koch-Institut, Berlin.

137. Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. 2013. *Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 1 (3), S. 208–219.
138. Rosenwasser R. F., Sultan S., Sutton D., Choksi R. und Epstein B. J. 2013. *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes*. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 2013 (6), S. 453–467.
139. Roumie C. L., Huizinga M. M., Liu X. et al. 2011. *The effect of incident antidiabetic regimens on lipid profiles in veterans with type 2 diabetes: a retrospective cohort*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20 (1), S. 36–44.
140. Sanofi 2013a. *Fachinformation Euglucon® N: November 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
141. Sanofi 2013b. *Fachinformation Lyxumia® 10 Mikrogramm Injektionslösung: September 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
142. Sanofi 2013c. *Fachinformation Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung: September 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
143. Sanofi-Aventis 2010. *Fachinformation Diastabol® 50 mg Tabletten, Diastabol® 100 mg Tabletten: Oktober 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
144. Schnee M. 2008. *Sozioökonomische Strukturen und Morbidität in den gesetzlichen Krankenkassen*, in: Böcken J. et al. (Hrsg.), *Gesundheitsmonitor 2008. Gesundheitsversorgung und Gestaltungsoptionen aus der Perspektive der Bevölkerung*. Verlag Bertelsmann Stiftung, Gütersloh, S. 88–104.
145. Schramm T. K., Gislason G. H., Vaag A. et al. 2011. *Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study*. *European Heart Journal* 32 (15), S. 1900–1908.
146. Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.) 2013. *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer, Berlin, Heidelberg.
147. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010. *Management of Obesity: A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh.
148. 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.
149. Solomon T. P. J., Knudsen S. H., Karstoft K., Winding K., Holst J. J. und Pedersen B. K. 2012. *Examining the Effects of Hyperglycemia on Pancreatic Endocrine Function in Humans: Evidence for in Vivo Glucotoxicity*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (12), S. 4682–4691.

150. STADAPharm 2010. *Fachinformation Glibenclamid STADA® 3,5 mg Tabletten: März 2010*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
151. Statistisches Bundesamt 2009. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile, abgerufen am: 05.06.2014.
152. Tchernof A. und Després J.-P. 2013. *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. *Physiological Reviews* 93 (1), S. 359–404.
153. Thefeld W. 1999. *Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands*. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2), S. 85–89.
154. Thürmann P. A., Szymanski J. und Hasford J. 2007. „*Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu Krankenhausaufnahmen führen*“: Zeitraum: 01.01.2005 bis 31.12.2006. Verfügbar unter: <http://www.pharmacoepi.de/ergebnisse/abschlussbericht-2006>, abgerufen am: 28.08.2013.
155. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. et al. 2013. *Empagliflozin Improves 24-Hour Blood Pressure Profiles in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM) and Hypertension: Poster: 2091*. American Diabetes Association, November 2013, Dallas.
156. Tschöpe D., Bramlage P., Binz C. et al. 2011. *Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients: an analysis of the DiaRegis registry*. *Cardiovascular Diabetology* 10 (66), S. 1–7.
157. Turnbull F. M., Abraira C., Anderson R. J. et al. 2009. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. *Diabetologia* 52 (11), S. 2288–2298.
158. Turner R. C., Millns H., Neil H. A. W. et al. 1998. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23)*. *British Medical Journal* 316 (7134), S. 823–828.
159. UK Hypoglycaemia Study Group 2007. *Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration*. *Diabetologia* 50 (6), S. 1140–1147.
160. UK Prospective Diabetes Study Group 1998a. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 352 (9131), S. 854–865.
161. UK Prospective Diabetes Study Group 1998b. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 352 (9131), S. 837–853.
162. UK Prospective Diabetes Study Group 1998c. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. *British Medical Journal* 317 (7160), S. 703–713.

163. Verbraucherzentrale Hessen e. V. 2011. *Kapitel 4 Senioren in Hessen*. Verfügbar unter: http://www.sozialnetz.de/global/show_document.asp?id=aaaaaaaaaafomm, abgerufen am: 05.06.2014.
164. Waldeck B. 2013. *eGFR calculated by MDRD by age groups and gender (PPS set). Data on file*.
165. Whitmer R. A., Karter A. J., Yaffe K., Quesenberry C. P., JR und Selby J. V. 2009. *Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. *Journal of the American Medical Association* 301 (15), S. 1565–1572.
166. Wild D., Maltzahn R. von, Brohan E., Christensen T., Clauson P. und Gonder-Frederick L. 2007. *A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education*. *Patient Education and Counseling* 68 (1), S. 10–15.
167. Wissenschaftliches Institut der AOK 2013. *GKV-PKV*. Verfügbar unter: http://www.wido.de/gkv_pkv.html, abgerufen am: 05.06.2014.
168. Wittchen H. U., Pieper L., Eichler T. und Klotsche J. 2007. *Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten*. Verfügbar unter: http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen_Versorgung.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
169. Zammitt N. N. und Frier B. M. 2005. *Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities*. *Diabetes Care* 28 (12), S. 2948–2961.
170. Zoungas S., Patel A. A., Chalmers J. P. et al. 2010. *Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death*. *The New England Journal of Medicine* 363 (15), S. 1410–1418.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Zusammenfassung 3.3

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. Die Zweifachtherapie kann aus Empagliflozin und einem weiteren OAD, wie auch aus Empagliflozin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten bestehen.

Für Patienten mit folgenden Kombinationstherapien ergeben sich GKV-relevante Jahrestherapiekosten pro Patient wie folgt (Daten aus Tabelle 3-10):

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Anzahl der Patienten | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|----------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Empagliflozin+Metformin | 267.341 | 691,10 €- 870,69 € |
| Empagliflozin+Glibenclamid | 15.136 | 701,58 €- 867,67 € |
| Empagliflozin+Glimepirid | 79.821 | 727,05 €- 963,11 € |
| Empagliflozin+Saxagliptin | 11.291 | 1.163,98 €- 1.277,33 € |
| Empagliflozin+Sitagliptin | 127.089 | 1.245,13 €- 1.358,46 € |
| Empagliflozin+Vildagliptin | 46.422 | 1.180,07 €- 1.293,40 € |
| Empagliflozin+Exenatid* | 961 | 2.116,14 €- 2.229,47 € |
| Empagliflozin+Exenatid** | 1.736 | 1.486,68 €- 2.262,36 € |
| Empagliflozin+Liraglutid | 5.331 | 2.048,09 €- 2.817,59 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Metformin+Glibenclamid | 88.505 | 66,16 €- 197,42 € |
| Metformin+Glimepirid | 466.623 | 103,87 €- 292,86 € |
| *Bydureon [®] , **Byetta [®] . Dieser Wirkstoff wurde aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsmodi mit Bydureon [®] und Byetta [®] differenziert dargestellt | | |

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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+ Metformin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Metformin: einmal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Glibenclamid: ein- bis zweimal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Glimepirid: einmal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Saxagliptin: einmal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Sitagliptin: einmal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Vildagliptin: ein- bis zweimal täglich. | Kontinuierlich | 365 |

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

| 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) |
|---|---|---|--|---|
| Empagliflozin+ Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Bydureon®: einmal wöchentlich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Byetta®: zweimal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Empagliflozin+ Liraglutid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: einmal täglich. Liraglutid: einmal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Metformin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Metformin: einmal täglich. Glibenclamid: ein- bis zweimal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| Metformin+ Glimperid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Metformin: einmal täglich. Glimperid: einmal täglich. | Kontinuierlich | 365 |
| * Für Exenatid sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich, Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. | | | | |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | | |

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Empagliflozin (Boehringer Ingelheim 2014b), Metformin, Glibenclamid, Glimperid, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin, Exenatide und Liraglutid (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013, 2014a,

2014b; CT Arzneimittel 2014; Merck Sharp und Dohme 2013; Novartis Pharma 2013; Novo Nordisk 2013, Sanofi 2013a, 2013b).

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der täglichen oralen Einnahme von Empagliflozin, Metformin, Glibenclamid, Glimepirid, Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014b; Boehringer Ingelheim 2014b; CT Arzneimittel 2014; Merck Sharp und Dohme 2013; Novartis Pharma 2013, Sanofi 2013a, 2013b).

Exenatid wird zweimal täglich (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013) (Byetta®) oder einmal wöchentlich (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014a) (Bydureon®) subkutan angewendet. Liraglutid wird einmal täglich subkutan angewendet (Novo Nordisk 2013).

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+ Metformin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (einmal täglich) | 365 |
| Empagliflozin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (ein- bis zweimal täglich) | 365 |
| Empagliflozin+ Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (einmal täglich) | 365 |
| Empagliflozin+ Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (einmal täglich) | 365 |
| Empagliflozin+ Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (einmal täglich) | 365 |
| Empagliflozin+ Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (ein- bis zweimal täglich) | 365 |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|---|
| Empagliflozin+ Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (Empagliflozin: einmal täglich. Bydureon®: einmal wöchentlich) | 365 |
| Empagliflozin+ Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (Empagliflozin: einmal täglich. Byetta®: zweimal täglich) | 365 |
| Empagliflozin+ Liraglutid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (einmal täglich) | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Metformin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (ein- bis zweimal täglich) | 365 |
| Metformin+ Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Kontinuierlich (einmal täglich) | 365 |
| *: Für Exenatid sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. | | | |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|----------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Empagliflozin+ Metformin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Metformin: 1.000 mg - 3.000 mg | DDD: 2.000 mg (=2 Tabletten à 1.000 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 730 g Spannweite (laut Fachinformation): 365 g – 1.095 g |
| Empagliflozin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Glibenclamid: 1,75 mg - 10,5 mg | DDD: 7 mg (=2 Tabletten à 3,5 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 2.555 mg Spannweite (laut Fachinformation): 638,8 mg – 3.832,5 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|------------------------------------|--|
| Empagliflozin+ Glimperid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Glimperid: 1 mg - 6 mg | DDD: 2 mg (=1 Tablette à 2 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 730 mg Spannweite (laut Fachinformation): 365 mg - 2.190 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|----------------------------------|--|
| Empagliflozin+Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Saxagliptin: 5 mg | DDD: 5 mg (=1 Tablette à 5 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 1.825 mg Spannweite (laut Fachinformation): <i>Nicht zutreffend</i> |
| Empagliflozin+Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg. |
| | | | Sitagliptin: 100 mg | DDD: 100 mg (=1 Tablette à 100 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 36,5 g. Spannweite (laut Fachinformation): <i>Nicht zutreffend</i> |
| Empagliflozin+Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Vildagliptin: 100 mg | DDD: 100 mg (=2 Tabletten à 50 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 36,5 g Spannweite (laut Fachinformation): <i>Nicht zutreffend</i> |

| 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 (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|--|---|
| Empagliflozin+ Exenatid** | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Bydureon®: 2 mg | DDD: 0,286 mg (=eine 2 mg Injektion pro Woche) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 104 mg Spannweite (laut Fachinformation): <i>Nicht zutreffend</i> |
| Empagliflozin+ Exenatid** | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Byetta®: 5 µg zweimal täglich bis zu 10 µg zweimal täglich | DDD: 15 µg (=durchschnittliche Dosis von 15 µg pro Tag) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 5,34 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3,65 mg – 7,3 mg |
| Empagliflozin+ Liraglutid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Empagliflozin: 10 mg oder 25 mg | PDD*: 10 mg (=1 Tablette à 10 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 3.650 mg PDD: 25 mg (=1 Tablette à 25 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach PDD = 9.125 mg Spannweite (laut Fachinformation): 3.650 mg – 9.125 mg |
| | | | Liraglutid: 1,2 mg – 1,8 mg | DDD: 1,2 mg (=eine Injektion à 1,2 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 438 mg Spannweite (laut Fachinformation): 438 mg – 657 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|---------------------------------------|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Metformin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Metformin: 1.000 mg - 3.000 mg | DDD: 2.000 mg (=2 Tabletten à 1.000 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 730 g Spannweite (laut Fachinformation): 365 g – 1.095 g |
| | | | Glibenclamid: 1,75 mg - 10,5 mg | DDD: 7 mg (=2 Tabletten à 3,5 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 2.555 mg Spannweite (laut Fachinformation): 638,8 mg – 3.832,5 mg |
| Metformin+ Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 365 | Metformin: 1.000 mg - 3.000 mg | DDD: 2.000 mg (=2 Tabletten à 1.000 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 730 g Spannweite (laut Fachinformation): 365 g – 1.095 g |
| | | | Glimepirid: 1 mg - 6 mg | DDD: 2 mg (=1 Tablette à 2 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch nach DDD = 730 mg Spannweite (laut Fachinformation): 365 mg - 2.190 mg |
| DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; PDD: verschriebene Tagesdosis (engl. <i>Prescribed Daily Dose</i>) | | | | |
| * Nachdem noch keine offizielle DDD vorliegt, wurden behelfsmäßig die beiden möglichen Dosierungen als PDD angegeben. | | | | |
| ** Für Exenatid sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. | | | | |

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).

Empagliflozin wird in den Wirkstärken 10 mg und 25 mg in Verkehr gebracht. Laut Fachinformation beträgt die tägliche Dosierung 10 mg oder 25 mg Empagliflozin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal

täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg (Boehringer Ingelheim 2014b). Die verschriebene Tagesdosis (*Prescribed Daily Dose* [PDD]) von Empagliflozin wird zwischen 10 mg und 25 mg liegen.

Für Metformin gilt eine Tagesdosis von 1.000 bis 3.000 mg gemäß Fachinformation (AbZ-Pharma 2014; CT Arzneimittel 2014; Heumann 2011; ratiopharm 2014; STADApharm 2012). Die *Defined Daily Dose* (DDD) beträgt laut dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2.000 mg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Glibenclamid ist in den Wirkstärken 1,75 mg und 3,5 mg erhältlich. Hierbei wird laut Fachinformation eine tägliche Wirkstoffmenge zwischen 1,75 mg und maximal 10,5 mg empfohlen (Sanofi 2013b). Die DDD von Glibenclamid beträgt laut der amtlichen Fassung des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC)-Index mit DDD-Angaben für Deutschland des DIMDI 10 mg bzw. 7 mg bezogen auf die galenische Formulierung als mikrokristalline Substanz (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Für Glimepirid wird als Dosierung eine Wirkstoffmenge zwischen 1 mg und 6 mg laut Fachinformation empfohlen (Sanofi 2013a). Die DDD von Glimepirid beträgt laut DIMDI 2 mg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Für Saxagliptin gilt eine Tagesdosis von 5 mg gemäß Fachinformation (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014b). Die DDD beträgt laut DIMDI übereinstimmend mit der Empfehlung der Fachinformation 5 mg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Für Sitagliptin gilt eine Tagesdosis von 100 mg gemäß Fachinformation (Merck Sharp und Dohme 2013). Die DDD beträgt laut DIMDI übereinstimmend mit den Empfehlungen der Fachinformationen 100 mg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Für Vildagliptin gilt eine Tagesdosis von 100 mg (zweimal täglich eine Tablette à 50 mg) gemäß Fachinformation (Novartis Pharma 2013). Die DDD beträgt laut DIMDI übereinstimmend mit den Empfehlungen der Fachinformation 100 mg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Bei einer täglichen Anwendung von Exenatid (Byetta[®]) wird gemäß der Fachinformation eine Dosierung von 5 µg zweimal täglich bis zu maximal 10 µg zweimal täglich empfohlen (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013). Die DDD von Byetta[®] beträgt laut DIMDI bei einer täglichen Anwendung 15 µg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Bei einer einmal wöchentlichen Anwendung von Exenatid (Bydureon[®]) wird eine Dosierung von 2 mg einmal wöchentlich in der Fachinformation empfohlen (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014a). Bei der Anwendung von Bydureon[®] ist eine DDD von 0,286 mg

(Depotinjektion) angeführt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Für Liraglutid gilt eine Tagesdosis von 1,2 mg bis 1,8 mg gemäß Fachinformation (Novo Nordisk 2013). Die DDD beträgt laut DIMDI 1,2 mg (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Aus diesen PDD und DDD ergeben sich die folgenden Jahresdurchschnittsverbräuche:

- Empagliflozin
Dosierungsempfehlung pro Tag: 10 mg oder 25 mg (Boehringer Ingelheim 2014b)
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $10 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 3.650 \text{ mg}$
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $25 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 9.125 \text{ mg}$
- Metformin
Dosierungsempfehlung pro Tag: 1.000 mg – 3.000 mg (entsprechend 1,0 g – 3,0 g) (AbZ-Pharma 2014)
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $1.000 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 365 \text{ g}$
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $3.000 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.095 \text{ g}$
- Glibenclamid
Dosierungsempfehlung pro Tag: 1,75 mg – 10,5 mg (Sanofi 2013b)
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $1,75 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 638,8 \text{ mg}$
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $10,5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 3.832,5 \text{ mg}$
- Glimepirid
Dosierungsempfehlung pro Tag: 1 mg – 6 mg (Sanofi 2013a)
Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 365 \text{ mg}$
Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $6 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 2.190 \text{ mg}$
- Saxagliptin
Dosierungsempfehlung pro Tag: 5 mg (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014b)
Jahresdurchschnittsverbrauch: $5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.825 \text{ mg}$
- Sitagliptin
Dosierungsempfehlung pro Tag: 100 mg (Merck Sharp und Dohme 2013)
Jahresdurchschnittsverbrauch: $100 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 36.500 \text{ mg}$
- Vildagliptin
Dosierungsempfehlung pro Tag: zweimal 50 mg (Novartis Pharma 2013)
Jahresdurchschnittsverbrauch: $100 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 36.500 \text{ mg}$
- Exenatid (Bydureon®)
Dosierungsempfehlung pro Woche: 2 mg (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014a)
Jahresdurchschnittsverbrauch: $2 \text{ mg} \times 52,14 \text{ Behandlungstage} = 104,28 \text{ mg}$

- Exenatid (Byetta[®])
 Dosierungsempfehlung pro Tag: 2 mg (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013)
 Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $10 \mu\text{g} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 3,65 \text{ mg}$
 Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $20 \mu\text{g} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 7,3 \text{ mg}$
- Liraglutid
 Dosierungsempfehlung pro Tag: 1,2 mg – 1,8 mg (Novo Nordisk 2013)
 Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $1,2 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 438 \text{ mg}$
 Jahresdurchschnittsverbrauch: maximal: $1,8 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 657 \text{ mg}$

Für die Identifizierung der zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen und für die weitere Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten wurden vereinfachend die Werte aus der oben angeführten amtlichen deutschen Fassung des ATC-Indexes zu Grunde gelegt, bzw. bei Empagliflozin die wirtschaftlichsten Packungsgrößen der Wirkstärken 10 mg und 25 mg verwendet.

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 (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 | 191,78 €(10 mg Filmtabletten, 100 Stück) | 179,97 € |
| Empagliflozin | 224,65 €(25 mg Filmtabletten, 100 Stück) | 211,02 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (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 |
|---|--|--|
| Metformin (Festbetrag) | 16,18 €(500 mg Tabletten, 180 Stück) | 13,97 € |
| | 18,05 €(850 mg Tabletten, 180 Stück) | 15,69 € |
| | 18,78 €(1.000 mg Tabletten, 180 Stück) | 16,36 € |
| Glibenclamid (Festbetrag) | 14,49 €(1,75 mg Tabletten, 180 Stück) | 12,41 € |
| | 14,93 €(3,5 mg Tabletten, 180 Stück) | 12,82 € |
| Glimepirid (Festbetrag) | 16,87 €(1 mg Tabletten, 180 Stück) | 14,61 € |
| | 82,53 €(6 mg Tabletten, 180 Stück) | 75,07 € |
| Saxagliptin (Onglyza [®] , BMS Astra Zeneca) | 145,28 €(2,5 mg Filmtabletten, 98 Stück) | 136,05 € |
| | 145,28 €(5 mg Filmtabletten, 98 Stück) | 136,05 € |
| Sitagliptin (Januvia [®] - MSD Sharp&Dohme; Xelevia [®] - Berlin-Chemie) | 48,16 €(25 mg Filmtabletten, 98 Stück) | 46,36 € |
| | 85,32 €(50 mg Filmtabletten, 98 Stück) | 83,52 € |
| | 159,66 €(100 mg Filmtabletten, 98 Stück) | 157,86 € |
| Vildagliptin (Galvus [®] /Jalra [®] , Novartis Pharma) | 66,75 €(50 mg Tabletten, 90 Stück) | 61,86 € |
| Exenatid (Bydureon [®] , BMS AstraZeneca) | 356,14 €(2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 12 Stück) | 335,23 € |
| Exenatid (Byetta [®] , BMS AstraZeneca) | 346,66 €(10 µg Injektionslösung, 3 Stück) | 326,27 € |
| Liraglutid (Victoza [®] , Novo Nordisk) | 570,64 €(6 mg/ml Fertigspritze mit Kanüle, 10X3 ml) | 537,85 € |
| Quelle: {Lauer-Fischer 2014 #1839} Preis und Produktstand 01.06.2014 | | |

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

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

Sämtliche der in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Festbeträge wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und

Produktstand: 01.06.2014) (Lauer-Fischer 2014) und mit den aktuellen Festbeträgen abgeglichen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014b).

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

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

Vom AAP wurde gemäß §130 Abs. 1 SGB V ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,80 € pro Packung abgezogen. Dieser Betrag entspricht der Einigung für 2014 zwischen dem Deutschen Apothekenverband (DAV) und dem GKV-Spitzenverband (GKV Spitzenverband 2013).

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. Dieser beträgt in 2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer und für Arzneimittel unter Festbetrag 10%.

Bei Sitagliptin wurde lediglich der Apotheken-Abschlag vom AAP abgezogen, da der Herstellerzwangsabatt von Sitagliptin entfallen ist (Lauer-Fischer 2014).

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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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+ Metformin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |
| Empagliflozin+ Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Glibenclamid: Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyzeride) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glibenclamid: Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | Einmal pro Quartal | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|--|--|--|
| Empagliflozin+ Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Glimepirid: Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thromboplastinzeit (Plasma), Albumin) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glimepirid: Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten und Thrombozytenzählung) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glimepirid: Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | Einmal pro Quartal | 4 |
| Empagliflozin+ Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Saxagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| Empagliflozin+ Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Sitagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |
| Empagliflozin+ Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Vildagliptin: Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thromboplastinzeit (Plasma), Albumin) | Einmalig zu Beginn der Behandlung; während der Behandlung alle drei Monate | 4 |
| Empagliflozin+ Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Bydureon®: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| Empagliflozin+ Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Byetta®: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Byetta®: Einmalnadeln | Zweimal pro Tag | 730 |
| Empagliflozin+ Liraglutid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal vor Einleitung der Therapie + einmal pro Jahr = 2 Mal pro Jahr im ersten Jahr | 2 |
| | | Liraglutid: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Liraglutid: Einmalnadeln | Einmal pro Tag | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Metformin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glibenclamid: Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyzeride) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glibenclamid: Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | Einmal pro Quartal | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|--|---|
| Metformin+ Glimperid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glimperid: Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thrombo- plastinzeit (Plasma), Albumin | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glimperid: Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten und Thrombozytenzählung) | Einmal pro Quartal | 4 |
| | | Glimperid: Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | Einmal pro Quartal | 4 |
| Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST = Aspartat-Aminotransferase); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT = Alanin-Aminotransferase); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobin | | | | |
| * Für Exenatid sind derzeit zwei Handelsformen mit unterschiedlichem Behandlungsmodus in Verkehr. Bydureon® wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Byetta® zweimal täglich subkutan verabreicht. | | | | |

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 (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013, 2014a, 2014b; Boehringer Ingelheim 2014b; CT Arzneimittel 2014; Merck Sharp und Dohme 2013; Novartis Pharma 2013; Novo Nordisk 2013, Sanofi 2013a, 2013b)

Empagliflozin

Aufgrund des Wirkmechanismus von Empagliflozin hängt die Wirksamkeit von der Nierenfunktion ab. Deshalb wird bei der Anwendung von Empagliflozin gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation eine Kontrolle der Nierenfunktion nach folgendem Schema empfohlen:

- vor Einleitung einer Therapie mit Empagliflozin und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, d. h. mindestens einmal jährlich,
- vor Einleitung einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken können (Boehringer Ingelheim 2014b).

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Therapie mit Empagliflozin wurde die Kontrolle der Nierenfunktion vor Einleitung einer Therapie und anschließend eine einmal jährliche Kontrolle der Nierenfunktion angenommen. Die Kontrolle der Nierenfunktion vor Einleitung einer Begleittherapie wurde für die Therapiekosten von Empagliflozin nicht mit einbezogen, da diese zusätzliche Kontrolle durch die Begleittherapie entsteht.

Somit ergibt sich bei einer Therapie mit Empagliflozin für das erste Jahr eine zweimalige Kontrolle der Nierenfunktion, danach eine Kontrolle pro Jahr.

Metformin, Saxagliptin, Sitagliptin, Exenatide, Liraglutid und Vildagliptin

Bei der Anwendung von Metformin, Saxagliptin, Sitagliptin, Exenatide und Liraglutid ist gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich. Es wurde angenommen, dass die Überwachung der Nierenfunktion einmal pro Quartal anfällt, d.h. viermal pro Jahr.

Für die jeweiligen Zweifachtherapien sind diese zusätzlichen Kosten für die Überwachung der Nierenfunktion nur einmal pro Zweifachtherapie einberechnet worden.

Da zur Anwendung von Exenatid (Byetta[®]) Injektionsnadeln erforderlich sind, diese gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen jedoch nicht Bestandteil der Packung von Byetta[®] sind, fallen zusätzliche Kosten für den Verbrauch von Einmalnadeln (zweimal täglich) an, d. h. 730 Stück pro Jahr.

Da zur Anwendung von Liraglutid Injektionsnadeln erforderlich sind, diese gemäß der Fach- und Gebrauchsinformationen jedoch nicht Bestandteil der Packung von Liraglutid sind, fallen zusätzliche Kosten für den Verbrauch von Einmalnadeln (einmal täglich) an, d. h. 365 Stück pro Jahr.

Für Vildagliptin sind Leberfunktionstests erforderlich. Die Leberfunktionstests sind vor Beginn der Behandlung durchzuführen. Während der Behandlung mit Vildagliptin ist die Leberfunktion im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (Novartis Pharma 2013). Insgesamt sind demnach für das erste Behandlungsjahr vier Leberfunktionstests als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen einberechnet worden.

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimepirid)

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

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

Bei einer Therapie mit Glibenclamid sind hierzu laut Fachinformation zusätzlich Blutfett-Bestimmungen erforderlich (Sanofi 2013b).

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

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

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

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

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Einheit in Euro |
|--|----------------------------|
| Nierenfunktionstest: Kreatinin Messung (EBM-Ziffer 32066) | 0,25 € |
| Einmalnadeln (100 Stk., 22,90 € Packung)* | 0,23 € |
| Leberfunktionstests | 5,25 € |
| Alkalische Phosphatase (EBM-Ziffer 32068) | 0,25 € |
| Bilirubin gesamt (EBM-Ziffer 32058) | 0,25 € |
| Gamma-GT (EBM-Ziffer 32071) | 0,25 € |
| GOT (EBM-Ziffer 32069) | 0,25 € |
| GPT (EBM-Ziffer 32070) | 0,25 € |
| Thromboplastinzeit (Plasma) (EBM-Ziffer 32113) | 0,60 € |
| Albumin (EBM-Ziffer 32435) | 3,40 € |
| Plasmaglukosemessung | 4,25 € |
| Glukose (EBM-Ziffer 32057) | 0,25 € |
| Glykiertes Hämoglobin (HbA1c) (EBM-Ziffer 32094) | 4,00 € |
| Kontrolle von Blutfettwerten | 0,50 € |
| Cholesterin (EBM-Ziffer 32060) | 0,25 € |
| Triglyzeride (EBM-Ziffer 32063) | 0,25 € |
| Kontrolle des Blutbildes | 0,50 € |
| Leukozytenzählung (EBM-Ziffer 32036) | 0,25 € |
| Thrombozytenzählung (EBM-Ziffer 32037) | 0,25 € |
| EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST = Aspartat-Aminotransferase), GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT = Alanin-Aminotransferase), HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins | |
| Kosten pro Leistung laut EBM-Katalog (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2013) *(Gemeinsamer Bundesausschuss 2014) | |

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

In Tabelle 3-8 sind die Kosten pro Einheit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter und der Blutzuckerkontrolle ergeben. Die einzelnen GKV-Leistungen setzen sich aus den EBM (Einheitlicher

Bewertungsmaßstab)-Ziffern und den dazugehörigen Kosten aus dem EBM-Katalog zusammen(Kassenärztliche Bundesvereinigung 2013).

Für eine Kontrolle bzgl. Zucker im Urin sind keine zusätzlichen GKV-Kosten einberechnet worden. Urin- und Blutzuckerselbstmessungen wurden im Rahmen einer Nutzenbewertung der Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei T2DM und einer oralen Therapie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009) vom G-BA von Verordnungen zu Lasten der GKV für nicht insulinpflichtige Patienten ausgeschlossen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011).

Für eine Therapie mit Empagliflozin, Metformin, Sitagliptin, Saxagliptin, Exenatide oder Liraglutid ist mittels Kreatininmessung die Kontrolle der Nierenfunktion vorgesehen (EBM Ziffer 32066).

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

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

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

Für eine Therapie mit Exenatid (Byetta[®]) und Liraglutid entstehen zusätzliche Kosten durch den Verbrauch von Injektionsnadeln. Für Exenatid (Byetta[®]) ergeben sich darauf basierend bei einer zweimal täglichen Anwendung von Einmalnadeln zusätzliche Kosten in Höhe von 166,44 € pro Patient pro Jahr. Für Liraglutid ergeben sich bei einer einmal täglichen Anwendung von Einmalnadeln zusätzliche Kosten in Höhe von 83,22 €pro Patient pro Jahr (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014).

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 + Metformin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 267.341,00 € |
| | | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 0,50 € | 7.569,50 € |
| Empagliflozin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Glibenclamid: Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyzeride), Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | 19,00 € | 287.641,00 € |
| | | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 0,50 € | 39.909,00 € |
| Empagliflozin + Glimperid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Glimperid: Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thromboplastinzeit (Plasma), Albumin), Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten- und Thrombozytenzählung), Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | 40,00 € | 3.192.720,00 € |
| | | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 0,50 € | 39.909,00 € |

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 |
|--|---|--|---|--|
| Empagliflozin + Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 11.285,00 € |
| Empagliflozin + Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 127.097,00 € |
| Empagliflozin + Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 0,50 € | 23.210,50 € |
| | | Vildagliptin: Leberfunktionstests | 21,00 € | 974.862,00 € |
| Empagliflozin + Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 961,00 € |
| Empagliflozin + Exenatid** | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 1.736,00 € |
| | | Exenatid (Byetta®): Einmalnadeln | 166,44 € | 288.939,84 € |
| Empagliflozin + Liraglutid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Empagliflozin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 5.331,00 € |
| | | Liraglutid: Einmalnadeln | 83,22 € | 443.645,82 € |

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 |
|---|---|---|---|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Metformin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 88.505,00 € |
| | | Glibenclamid: Kontrolle von Blutfettwerten (Cholesterin und Triglyzeride), Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | 19,00 € | 1.681.595,00 € |
| Metformin + Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes) | 1,00 € | 466.623,00 € |
| | | Glimepirid: Kontrolle der Leberfunktion (Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Gamma-GT, GOT, GPT, Thromboplastinzeit (Plasma), Albumin), Kontrolle des Blutbildes (Leukozyten- und Thrombozytenzählung), Blutzuckermessung (Glukose- und HbA1c-Bestimmung) | 40,00 € | 18.664.920,00 € |
| * Bydureon [®] , **Byetta [®] | | | | |
| Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST = Aspartat-Aminotransferase); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT = Alanin-Aminotransferase); HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobin | | | | |

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 | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Empagliflozin + Metformin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 691,10 €- 870,69 € | 184.759.365,10 € - 232.771.135,29 € |
| Empagliflozin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 701,58 € 867,67 € | 10.619.114,88 €- 13.133.053,12 € |
| Empagliflozin + Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 727,05 €- 963,11 € | 58.033.858,05 €- 76.876.403,31 € |
| Empagliflozin + Saxagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 1.164,00 €- 1.277,33 € | 13.142.724,00 €- 14.422.333,03 € |
| Empagliflozin + Sitagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 1.245,13 €- 1.358,46 € | 158.242.326,57 € - 172.645.322,94 € |
| Empagliflozin + Vildagliptin | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 1.180,07 €- 1.293,40 € | 54.781.209,54 €- 60.042.214,80 € |
| Empagliflozin + Exenatid* | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 2.116,14 €- 2.229,47 € | 2.033.610,54 €- 2.142.520,67 € |
| Empagliflozin + Exenatid** | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 1.486,68 €- 2.262,36 € | 2.580.876,48 €- 3.927.456,96 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro | Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|--|---|--|--|
| Empagliflozin + Liraglutid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 2.048,09 €- 2.817,59 € | 10.918.367,79 € - 15.020.572,29 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Metformin + Glibenclamid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 78,40 €- 197,42 € | 6.938.792,00 €- 17.472.657,10 € |
| Metformin + Glimepirid | Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung und ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. | 103,87 €- 292,86 € | 48.468.131,01 €- 136.655.211,78 € |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |
| * Bydureon [®] , **Byetta [®] . | | | |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

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

Die Preisspannen bei einer Zweifachtherapie von Empagliflozin mit Metformin, Glibenclamid oder Glimepirid ergeben sich durch die laut Fachinformation variierenden Tagesdosen:

- Bei Empagliflozin wurde mit einer Tagesdosis von 10 mg bis 25 mg gerechnet.
- Bei Metformin wurde mit einer Tagesdosis von 1.000 mg bis 3.000 mg gerechnet.
- Bei Glibenclamid wurde von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke von 1,75 mg und bis zu einer dreimaligen Gabe einer 3,5 mg Tablette ausgegangen.
- Bei Glimepirid wurde von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke zwischen 1 mg und 6 mg ausgegangen.
- Bei Exenatid (Byetta[®]) wurde mit einer Tagesdosis von 10 µg bis 20 µg gerechnet.

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

Für Empagliflozin wurde die 100-Stück-Packung herangezogen (GKV-relevanter Preis pro Packung von 179,79 € für die 10 mg Dosierung und 211,02 € für die 25 mg Dosierung). Von diesen Handelsformen werden bei einer einmal täglichen Einnahme einer 10 mg Tablette pro Patient pro Jahr 3,65 Packungen benötigt (656,89 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr). Bei einer einmal täglichen Einnahme einer 25 mg Tablette werden pro Patient und Jahr 3,65 Packungen benötigt (770,22 € GKV-relevante Kosten pro Patient und Jahr).

Für Metformin wurde zur Berechnung der Festbetrag für die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße (Handelsform: 180 Tabletten à 1.000 mg) herangezogen (16,36 €). Für diese Handelsform werden bei einem täglichen Verbrauch von 1.000 mg bis 3.000 mg gemäß der Fachinformation pro Patient und Jahr 2,03 bis 6,08 Packungen benötigt (33,21 € bis 99,47 €).

Für Glibenclamid wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV-relevante Preis für die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der Handelsformen 180 Tabletten à 1,75 mg (12,41 €) und 180 Tabletten à 3,5 mg (12,82 €) herangezogen. Bei einem täglichen Verbrauch von 1,75 mg bis 10,5 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 2,03 dieser Packungen in der Wirkstärke 1,75 mg bis 6,08 Packungen dieser Packungen in der Wirkstärke 3,5 mg benötigt (25,19 € bis 77,95 €).

Für Glimperid wurde für den GKV-relevanten Preis die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der Handelsformen 180 Tabletten à 1 mg (16,87 €) bis 6 mg (82,53 €) herangezogen. Bei einem täglichen Verbrauch von 1 mg bis 6 mg gemäß der Fachinformation werden von diesen Packungsgrößen pro Patient und Jahr 2,03 Packungen benötigt (29,64 € bis 152,39 €).

Für Saxagliptin wurde die Handelsform 98 Tabletten à 5 mg herangezogen (3,72 benötigte Packungen pro Patient und Jahr à 136,05 €). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Sitagliptin wurde die Handelsform 98 Tabletten à 100 mg zu Grunde gelegt (3,72 benötigte Packungen pro Patient und Jahr à 157,86 €). Für Vildagliptin wurde die Handelsform 90 Tabletten à 50 mg herangezogen (8,11 benötigte Packungen pro Patient und Jahr à 61,86 €).

Für Bydureon[®] wurde als zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße die Handelsform 2 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 12 Stück, zu Grunde gelegt (4,35 benötigte Packungen pro Patient und Jahr à 335,23 €).

Für Byetta[®] wurde als zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße die Handelsform 10 µg Injektionslösung Fertipen (3 Stück) zu Grunde gelegt (2,03 bis 4,06 benötigte Packungen pro Patient und Jahr à 326,28 €).

Für Liraglutid wurde als zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße die Handelsform 6 mg/ml Fertigspritze mit Kanüle, 10x3ml zu Grunde gelegt (2,43 bis 3,65 benötigte Packungen pro Patient und Jahr à 537,85 €).

Für die GKV-relevante Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich für die Zweifachtherapie mit einem OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten die folgende Patientenzahl:

- Zweifachtherapie: 555.128 Patienten

In der Zweifachtherapie besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Empagliflozin (*Jardiance*[®]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Es liegen keine Erkenntnisse vor, die einer Übertragbarkeit des Vergleichs Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der ZVT auf andere Therapiesituationen in der Zweifachtherapie mit einem OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten gegenüber der ZVT entgegenstehen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Derzeitig gegebene Versorgungssituation

Im Folgenden wird basierend auf der Darstellung der Veränderung der Versorgungsanteile der Antidiabetika-Klassen Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulinpräparate und Inkretinmimetika anhand von Verwaltungsdaten im Zeitraum 2008 bis 2012 aus dem AVR auf die derzeit gegebene Versorgungssituation eingegangen (Tabelle 3-L). Verordnungen der Antidiabetika-Klasse der SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin) gehen aus dem aktuellsten AVR (Verordnungszeitraum 2012) noch nicht hervor (Freichel und Mengel 2012, 2013; Mengel 2009, 2010, 2011).

Insgesamt sind die Verordnungen (gemessen an Mio. DDD) von Antidiabetika in Deutschland von 2008 bis 2012 kontinuierlich um durchschnittlich 2,65% pro Jahr gestiegen. Hierunter stiegen die verordneten DDD bei Metformin um durchschnittlich 4,34% pro Jahr und bei den Insulinpräparaten um 1,23% pro Jahr. Verordnungen von Inkretinmimetika (DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten) sind mit 74,18% pro Jahr am stärksten gestiegen.

Der Versorgungsanteil von Metformin ist von 27,58% im Jahr 2008 auf 29,44% im Jahr 2012 angestiegen. Hierbei ist das jährliche Wachstum (Verordnungen im Vergleich zum Vorjahr)

kontinuierlich zurückgegangen (Anstieg von 7,03% von 2008 auf 2009; Anstieg von 0,73% von 2011 auf 2012).

Bei den Verordnungen der Sulfonylharnstoffe wurde mit einem Rückgang von 521 Mio. DDD in 2008 auf 362,2 Mio. DDD 2012 ein deutlicher Rückgang der Verordnungen von durchschnittlich -8,69% pro Jahr beobachtet. In 2012 betrug der Versorgungsanteil noch 17,61% (28,13% in 2008).

Bei den Insulinpräparaten wurde ein kontinuierlicher, leichter Anstieg der Verordnungen von durchschnittlich 1,23% pro Jahr festgestellt. Da der Gesamtmarkt der Antidiabetika stärker gewachsen ist (2,65%), ist der Versorgungsanteil der Insulinpräparate von 42,79% in 2008 auf 40,46% in 2012 zurückgegangen.

Die Versorgungsanteile und absoluten Verordnungen der Substanzklasse Inkretinmimetika sind von 1,51% (27,9 Mio. DDD) auf 12,49% (256,8 Mio. DDD) im Zeitraum 2008 bis 2012 stark angestiegen. Die Veränderungen zum Vorjahr sind jedoch rückläufig: Von 2008 bis 2009 haben sich die Verordnungen mehr als verdoppelt (+133,69%), während die Veränderung zum Vorjahr von 2011 bis 2012 noch 29,11% betrug, was vor allem an der in den vergangenen Jahren erfolgten Umstellung von Patienten von einer Glitazon- auf eine DPP-4-Inhibitor-Therapie lag, die mittlerweile aber weitestgehend abgeschlossen ist.

Tabelle 3-L: Verordnungen von Antidiabetika 2008 bis 2012

| Verordnungen Antidiabetika (Mio. DDD) | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | Durchschnittliche Veränderung pro Jahr 2008 bis 2012 (%) |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| Antidiabetika gesamt | 1.852,0 | 1.925,0 | 1.984,0 | 2.060,8 | 2.056,4 | 2,65% |
| Metformin | 510,7 | 546,6 | 578,3 | 601 | 605,4 | 4,34% |
| Veränderung zum Vorjahr (%) | - | 7,03% | 5,80% | 3,93% | 0,73% | |
| Versorgungsanteil | 27,58% | 28,39% | 29,15% | 29,16% | 29,44% | |
| Sulfonylharnstoffe | 521 | 505,9 | 469,2 | 439,5 | 362,2 | -8,69% |
| Veränderung zum Vorjahr (%) | - | -2,90% | -7,25% | -6,33% | -17,59% | |
| Versorgungsanteil | 28,13% | 26,28% | 23,65% | 21,33% | 17,61% | |
| Insulinpräparate | 792,4 | 807,3 | 810,3 | 821,4 | 832,0 | 1,23% |
| Veränderung zum Vorjahr (%) | - | 1,88% | 0,37% | 1,37% | 1,29% | |
| Versorgungsanteil | 42,79% | 41,94% | 40,84% | 39,86% | 40,46% | |
| Inkretinmimetika | 27,9 | 65,3 | 126,2 | 198,8 | 256,8 | 74,18% |
| DPP-4-Inhibitoren | 22,1 | 55,7 | 110,1 | 179,3 | 230,9 | |
| GLP-1-Rezeptoragonisten | 5,8 | 9,6 | 16,1 | 19,5 | 25,9 | |
| Veränderung zum Vorjahr (% , gesamt) | - | 133,69% | 93,56% | 57,61% | 29,11% | |
| Versorgungsanteil | 1,51% | 3,39% | 6,36% | 9,65% | 12,49% | |
| Quelle: (Freichel und Mengel 2012, 2013; Mengel 2009, 2010, 2011) | | | | | | |
| DDD: <i>Defined daily dose</i> ; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: <i>Glucagon-like Peptid 1</i> | | | | | | |

Kontraindikationen

Empagliflozin ist bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (Boehringer Ingelheim 2014b).

Therapieabbrüche

Die Rate der Therapieabbrüche wurde aus den im Modul 4 eingeschlossenen Empagliflozin-Studien entnommen. Hierbei wurde die Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, im Verhältnis zur Anzahl der randomisierten Patienten gesetzt (Tabelle 3-M). In den drei Studien mit einem Zeitraum von 24 Wochen wurde bei Empagliflozin 10 mg eine Spannweite von 3,7% - 8,0% an Therapieabbrüchen dokumentiert. Bei Empagliflozin 25 mg wurde eine Spannweite von 7,9% - 8,9% dokumentiert. Die Spannweite an Therapieabbruchraten der Komparatoren in den 24-Wochen Studien betrug 10,1% (Metformin+Placebo) - 18% (Placebo). Somit lagen die Therapieabbruchraten sowohl bei Empagliflozin 10 mg und 25 mg niedriger als beim Komparator (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b). In einer weiteren Studie mit einem Studienzeitraum von 104 Wochen (1245.28) wurde bei Empagliflozin 25 mg eine Therapieabbruchrate von 15,3% dokumentiert. Auch in dieser Studie wurde bei dem Komparator (Glimepirid) eine höhere Therapieabbruchrate als bei Empagliflozin festgestellt (16,9%) (Boehringer Ingelheim 2014a).

Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, wirkt Empagliflozin unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung (Hardman et al. 2010) und bietet Typ-2-Diabetikern Vorteile, die mit konventionellen Antidiabetika in der Summe nicht erreicht werden können. Durch die isolierte Beeinflussung des einen Faktors Glukose wird dessen schädigende Wirkung auf das komplexe System aus Gewebshormonen, Entzündungsmediatoren, Insulinresistenz und Beta-Zellfunktion deutlich gemindert, während das körpereigene, insulinabhängige System entlastet wird. Aufgrund dieser Eigenschaften sind mit Empagliflozin keine höheren Therapieabbruchraten zu erwarten als mit herkömmlichen OAD. Im Gegenteil wären niedrigere Therapieabbruchraten aufgrund des sehr günstigen Nebenwirkungsprofils wie der Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung und des sehr geringen Risikos für Hypoglykämien nicht unerwartet, was sich so auch in den Studien zeigt.

Tabelle 3-M: Therapieabbruchraten in Empagliflozin Studien

| Studie | Studiendesign | Studien-zeitraum | Komparator | 10 mg Empagliflozin | 25 mg Empagliflozin |
|--|---|------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 1245.20 | Empagliflozin vs. Placebo | 24 Wochen | 18,0% | 8,0% | 8,9% |
| | Empagliflozin vs. Sitagliptin | 24 Wochen | 7,6% | 8,0% | 8,9% |
| 1245.23 | Empagliflozin+Metformin vs. Placebo+Metformin | 24 Wochen | 10,10% | 3,70% | 8,00% |
| 1245.23 | Empagliflozin+Metformin+ Sulfonylharnstoff vs. Metformin+Sulfonylharnstoff+ Placebo | 24 Wochen | 10,70% | 7,60% | 7,90% |
| Spannweite der Therapieabbruchhäufigkeit in den 24 Wochen Studien | | | 10,1% - 10,9% | 3,7% - 7,6% | 7,1% - 8,0% |
| 1245.28 | Empagliflozin+Metformin vs. Glimепirid+ Metformin | 104 Wochen | 16,90% | - | 15,30% |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2014a) | | | | | |

Versorgungskontext (ambulant und stationärer Versorgungsbereich)

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

Effekte durch Steuerungsinstrumente

Therapiehinweise und Leitlinien können Versorgungsanteile beeinflussen, wobei diese Beeinflussung schwer zu quantifizieren ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012).

Bei der Therapie von T2DM sind DMP und Leitsubstanzquoten für die Veränderung von Versorgungsanteilen bedeutsam. DMP regeln, welche Antidiabetika-Klassen vorrangig eingesetzt werden sollen. In der Monotherapie soll bei nicht-übergewichtigen Patienten Glibenclamid eingesetzt werden. Bei übergewichtigen Patienten soll Metformin und Human-Insulin eingesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2009). So werden in der Regel Anteile von Antidiabetika-Klassen als Qualitätsziel eingesetzt, an welche auch die Vergütung von Ärzten gebunden ist. Dies hat zur Folge, dass der erwartete Versorgungsanteil von Wirkstoffen, die nicht im DMP enthalten sind, eingeschränkt ist. Aufgrund der angeführten Komplexität ist eine aussagekräftige Quantifizierung für die Indikationen A-C von Empagliflozin nicht möglich. Jedoch scheinen die Versorgungsanteile für OAD durch

Leitsubstanzquoten (Instrument zur Regulierung von Verordnungen von u.a. Antidiabetika), außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe maximal ein Anteil von ca. 13% ausmachen zu können (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012). Somit schränkt bereits die Leitsubstanzquote die erwarteten Versorgungsanteile von Empagliflozin erheblich ein.

Patientenpräferenzen bezüglich Therapieeffekten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mmHg)“. Der Patient gab seine jeweilige Präferenz bezüglich der einzelnen Faktoren an. Die Ergebnisse aus dem *Discrete Choice Experiment* zeigen, dass es für Patienten verschiedene relevante Faktoren in der Entscheidung für oder gegen bestimmte Medikamente gab.

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

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

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

Erwartete Versorgungsanteile

Aufgrund der Vielzahl von alternativen Therapiemöglichkeiten für T2DM-Patienten und den o.g. Effekten von DMP und Leitsubstanzquoten ist nach der Markteinführung von Empagliflozin ein verzögerter Anstieg der Versorgungsanteile zu erwarten. Hinzu kommt, dass Empagliflozin nach Dapagliflozin und Canagliflozin der dritte SGLT-2-Inhibitor ist, der in den (OAD-) Diabetesmarkt eingeführt wird. Bereits bei drei DPP-4-Inhibitoren konnten deutliche Unterschiede bei der Entwicklung der Versorgungsanteile nach der Markteinführung festgestellt werden (Freichel und Mengel 2012, 2013; Mengel 2009, 2010, 2011).

Obwohl Empagliflozin bedeutende Vorteile bei Patientenpräferenzen und Therapieabbruchraten aufweist, wird vor dem Hintergrund der Vielzahl an Therapiemöglichkeiten und Effekten von Steuerungsinstrumenten, für Empagliflozin ein beschränkter Versorgungsanteil 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.

Gegenüber den in Tabelle 3-10 dargestellten Kosten für die gesamte Zielpopulation werden wesentlich niedrigere Gesamtkosten für Empagliflozin erwartet. Begründet ist dies durch einen geringen Versorgungsanteil von Empagliflozin.

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 (AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013, 2014a, 2014b; Boehringer Ingelheim 2014b; CT Arzneimittel 2014; Merck Sharp und Dohme 2013; Novartis Pharma 2013; Novo Nordisk 2013, Sanofi 2013a, 2013b).

Die DDD beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation abgefragt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a).

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe (Lauer-Fischer 2014). Für die Festbeträge wurden die Preise des DIMDI herangezogen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014b).

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

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

Zur Darstellung der Versorgungssituation mit Antidiabetika in Abschnitt 3.3.6 wurde der Arzneiverordnungs-Report herangezogen (Freichel und Mengel 2012, 2013; Mengel 2009, 2010, 2011).

Die Rate der Therapieabbrüche wurde den Studienberichten der in Modul 4 eingeschlossenen Studien entnommen (Boehringer Ingelheim 2012a, 2012b, 2014a). 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 2014. *Fachinformation Metformin® AbZ 850 mg Filmtabletten: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
2. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2013. *Fachinformation Exenatide BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen: Dezember 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
3. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014a. *Fachinformation Exenatide Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
4. AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb 2014b. *Fachinformation Saxagliptin Onglyza® 2,5 mg/5 mg Filmtabletten: April 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
5. Boehringer Ingelheim 2012a. *Studienbericht Studie 1245.20* Document number: U12-1517-01. *Data on file*.
6. Boehringer Ingelheim 2012b. *Studienbericht Studie 1245.23* Document number: U12-1518-01. *Data on file*.
7. Boehringer Ingelheim 2014a. *Studienbericht Studie 1245.28* Document number: U13-2868-01. *Data on file*.
8. Boehringer Ingelheim 2014b. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®: Juni 2014*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.
9. CT Arzneimittel 2014. *Fachinformation Metformin-CT® 500 mg Filmtabletten: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014a. *Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2014/>, abgerufen am: 05.06.2014.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014b. *Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname: Stand 01.03.2014*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2014/maerz/03-01/festbetrage-20140301.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.

12. Freichel M. und Mengel K. 2012. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 351–378.
13. Freichel M. und Mengel K. 2013. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–368.
14. Gelhorn H. L., Stringer S., Brooks A. et al. 2013. *Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (9), S. 802–809.
15. Gelhorn H. L., Stringer S. und Reinders S. 2014. *Evaluation of Patient Preferences for Type 2 Diabetes Mellitus Treatments among German Patients: A Discrete Choice Analysis* Project Number: A-13839. *Data on file*.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss 2009. *Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV): Artikel 1 Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung*. Verfügbar unter: <http://www.buzer.de/gesetz/8819/index.htm>, abgerufen am: 28.06.2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1662/2011-03-17_AM-RL3_Blutzuckerteststreifen_ZD.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2652/2014-01-23_AM-RL-XII_Saxagliptin_2013-04-01-D-050_TK_TrG.pdf, abgerufen am: 24.06.2014.
19. GKV Spitzenverband 2013. *Thema: Apothekenhonorierung*. Verfügbar unter: http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp, abgerufen am: 28.06.2014.
20. Hardman T. C., Rutherford P., Dubrey S. W. und Wierzbicki A. S. 2010. *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: from Apple Tree to 'Sweet Pee'*. *Current Pharmaceutical Design* 16 (34), S. 3830–3838.
21. Harris E. 2005. *Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes*. *Clinical Diabetes* 3 (23), S. 115–119.
22. Heumann 2011. *Fachinformation Metformin 500 Heumann / Metformin 850 Heumann / Metformin 1000 Heumann: Januar 2011*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009. *Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht Auftrag A05-08 Version 1.0 Stand: 14.10.2009*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-08_Abschlussbericht_Zuckerselbstmessung_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012. *A12-11 - Linagliptin - Kurzfassung Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Kurzfassung_Erneute%20Nutzenbewertung_%C3%82%C2%A735a_Absatz_5b_SGB_V.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013a. *Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013b. *Wie sich die Präferenzen von Patienten ermitteln lassen: IQWiG erprobt Analytic Hierarchy Process (AHP) / Methode ist geeignet und könnte Bestandteil von Kosten-Nutzen-Bewertungen werden*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/wie_sich_die_praeferenzen_von_patienten_ermitteln_lassen.3661.html, abgerufen am: 05.06.2014.
27. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2012. *Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V - Arzneimittel - für das Jahr 2013*. Verfügbar unter: <http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/vertraege/rahmenvorgabenarzneimittel2013.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
28. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2013. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2013*. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2013.pdf, abgerufen am: 05.06.2014.
29. Lauer-Fischer 2014. *Modul 3B - Preis und Produktstand 01.06.2014. Data on file*.
30. Matthaer 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.
31. Mengel K. 2009. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 321–342.
32. Mengel K. 2010. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 343–365.
33. Mengel K. 2011. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 351–375.

34. Merck Sharp und Dohme 2013. *Fachinformation Januvia® 25/50/100mg Filmtabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
35. Novartis Pharma 2013. *Fachinformation Galvus® 50mg Tabletten: Juli 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
36. Novo Nordisk 2013. *Fachinformation Liraglutid Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: März 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
37. ratiopharm 2014. *Fachinformation Metformin-ratiopharm® 500 mg/850 mg Filmtabletten: Januar 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
38. Sanofi 2013a. *Fachinformation Amaryl®: Oktober 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
39. Sanofi 2013b. *Fachinformation Euglucon® N: November 2013*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.
40. STADAPharm 2012. *Fachinformation Metformin STADA® Filmtabletten: Mai 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.06.2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels wie im Folgenden auszugsweise zitiert (Boehringer Ingelheim 2014).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Aufgrund des Wirkmechanismus ist die Wirksamkeit von Empagliflozin von der Nierenfunktion abhängig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl ≥ 60 ml/min nicht erforderlich.

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Empagliflozin begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min fällt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden.

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Die Exposition gegenüber Empagliflozin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht. Da die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung begrenzt sind, wird die Anwendung von Empagliflozin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder einer CrCl < 60 ml/min sollte keine Therapie mit Jardiance begonnen werden. Bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und deren eGFR dauerhaft unter 60 ml/min/1,73 m² oder deren CrCl dauerhaft unter 60 ml/min liegt, sollte die Empagliflozin-Dosis auf 10 mg einmal täglich angepasst oder diese Dosis beibehalten werden. Empagliflozin sollte bei einer persistierenden eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² oder einer persistierenden CrCl unter 45 ml/min abgesetzt werden. Empagliflozin sollte bei Patienten mit ESRD oder bei Dialysepatienten nicht angewendet werden, da es bei diesen Patienten voraussichtlich nicht wirksam ist.

Überwachung der Nierenfunktion

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

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

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

Ältere Patienten

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

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

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 behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.

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

Harnwegsinfektionen

Die Gesamthäufigkeit von Harnwegsinfektionen, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, war bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar, während sie bei mit Empagliflozin 10 mg behandelten Patienten höher war (siehe Abschnitt 4.8). Komplizierte Harnwegsinfektionen (z. B. Pyelonephritis oder Urosepsis) traten bei mit Empagliflozin bzw. Placebo behandelten Patienten mit vergleichbarer Häufigkeit auf. Jedoch sollte bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen eine Unterbrechung der Behandlung mit Empagliflozin in Erwägung gezogen werden.

Herzinsuffizienz

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

Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen

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

Laktose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Diuretika

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

Insulin und Insulin-Sekretagoga

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin

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

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

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

Eine Interaktionsstudie mit Gemfibrozil, einem in-vitro-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C_{max} von Empagliflozin nach gleichzeitiger

Verabreichung um 15% und die AUC um 59% erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.

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

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

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

Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel

Basierend auf in-vitro-Studien, bewirkt Empagliflozin keine Hemmung, Inaktivierung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen. UGT1A1 wird durch Empagliflozin nicht gehemmt. Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Beteiligung der wichtigsten CYP450-Isoenzyme oder von UGT1A1 bei gleichzeitiger Anwendung von Empagliflozin und Substraten dieser Enzyme werden daher als unwahrscheinlich angesehen. Das Potenzial von Empagliflozin, UGT2B7 zu hemmen, wurde nicht untersucht.

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

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

Bei gesunden Probanden durchgeführte Wechselwirkungsstudien lassen darauf schließen, dass Empagliflozin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glimepirid, Pioglitazon, Sitagliptin, Linagliptin, Simvastatin, Warfarin, Ramipril, Digoxin, Diuretika und oralen Kontrazeptiva hat (Boehringer Ingelheim 2014).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Jardiance während der Frühschwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Jardiance im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden

Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine von der Fachinformation abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (European Medicines Agency 2014a).

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

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

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

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

Der vorliegende Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Empagliflozin. Daher liegt kein Annex IV vor.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In Tabelle 3-O sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-Risk-Management-Plans angeführt (European Medicines Agency 2014b). Aus dem *European Public Assessment Report* (EPAR) gehen keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hervor (European Medicines Agency 2014a).

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

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|---|
| Wichtige identifizierte Risiken | | |
| Harnwegsinfektionen | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) | keine |
| Genitalinfektionen | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweis in der Fachinformation in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) | keine |
| Volumenverlust | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) und Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) | keine |
| Hypoglykämie (mit Insulin und/oder SU) | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) | keine |
| Wichtige potentielle Risiken | | |
| Blasen- und Nierentumore (Harnwege) | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweis in der Fachinformation in Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) | keine |
| Nierenfunktionsstörung | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) | keine |
| Leberschädigung | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) | keine |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|--|
| <i>Off Label</i> Verwendung (z. B. für Gewichtsabnahme bei nicht-T2DM-Patienten) | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | keine |
| Knochenbrüche | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | keine |
| Fehlende Informationen | | |
| Pädiatrische Patienten | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) | keine |
| Ältere Patienten | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | keine |
| Schwangerschaft/ Stillzeit | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) | keine |
| Klinische Auswirkung der Dyslipidämie | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | keine |
| Langzeit Sicherheit (besonders kardiovaskulär) | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | keine |
| Kombination mit GLP-1 Analoga | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | keine |
| Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Hinweise in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | keine |
| Langzeitsicherheit zu Melanom | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | keine |
| Quelle: (Boehringer Ingelheim 2014, European Medicines Agency 2014a, 2014b) | | |

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

| Studie/Aktivität Titel, Studiennummer | Ziel | Sicherheitsanliegen | Status | Einreichungsdatum vom Interim- und Abschlussbericht |
|--|--|---|---------|---|
| Langzeit kardiovaskuläre Sicherheitsstudie 1245.25 | Bewertung der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit von Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko | Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskulär), Dyslipidämie, Kombination mit GLP-1 Analoga, Tumore der Harnwege, Knochenbrüche, fehlende Informationen zu Melanom | laufend | Ereignis gesteuert, finale Ergebnisse 4. Quartal 2015 |
| PASS (1245.96) Bewertung des Risikos für Nieren- und Leberschäden, Genital- und Harnwegsinfektionen | Bewertung des Risikos für Harnwegs- und Genitalinfektionen, akute Nieren- und Leberschäden, die zur Hospitalisierung führen im Vergleich zu anderen Diabetesbehandlungen | Harnwegs- und Genitalinfektionen, Nieren- und Leberschäden | geplant | Ist abhängig von Behandlungszahlen, der geschätzte Einreichungstermin wird im finalen Prüfplan festgelegt |
| PASS (1245.97) Bewertung des Risikos für maligne Tumore der Harnwege, zuvor Machbarkeitsbewertung | Bewertung des Risikos für Nieren- und Blasenkrebs bei mit Empagliflozin behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu anderen Diabetesbehandlungen | Tumore der Harnwege | geplant | Wird im finalen Prüfplan festgelegt |
| Quelle: : (Boehringer Ingelheim 2014, European Medicines Agency 2014a, 2014b) | | | | |

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Boehringer Ingelheim 2014. *Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels Jardiance®: Juni 2014*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf, abgerufen am: 28.06.2014.
2. European Medicines Agency 2014a. *Assessment Report: Jardiance*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf, abgerufen am: 25.06.2014.
3. European Medicines Agency 2014b. *Summary of the risk management plan (RMP) for Jardiance (empagliflozin)*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002677/WC500163291.pdf, abgerufen am: 18.06.2014.