

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

*Dulaglutid (Trulicity®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 3 B**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten  
mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung  
in Kombination mit Metformin*

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

Stand: 30.01.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Datenquellen für die Prävalenz des T2DM in Deutschland .....	37
Tabelle 3-2: Prävalenz des T2DM in der Altersgruppe 20-79 Jahre.....	39
Tabelle 3-3: Prävalenz des T2DM - Altersverteilung .....	39
Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM nach Alter und Geschlecht .....	39
Tabelle 3-5: Inzidenz des T2DM .....	40
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-14: 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).....	63
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64
Tabelle 3-16: Versorgungshöchstquoten für GLP-1-Rezeptoragonisten für das Jahr 2015 gem. Rahmenvorgaben § 84 Abs. 7 SGB V.....	66
Tabelle 3-17: Zielpopulation unter Berücksichtigung der Verordnungshöchstquote gem. der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V .....	67
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten GKV unter Berücksichtigung der Verordnungshöchstquote gem. der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V.....	68
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominierung .....	79

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Stoffwechseleränderungen bei T2DM.....	14
Abbildung 3-2: Die natürliche Progression des T2DM .....	16
Abbildung 3-3: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM.....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease
AHEAD	Action for Health in Diabetes
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	Area under the Curve
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body-Mass-Index
BOT	basal unterstützte orale antidiabetische Therapie
CT	Konventionelle Insulintherapie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (Robert-Koch-Institut)
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FPG	Nüchternblutglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA <sub>1c</sub>	glykiertes Hämoglobin
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MONICA	Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
n. s.	Statistisch nicht signifikant
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A.)
NPG	Nüchternplasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes
OAD	orale Antidiabetika
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
ORIGIN	Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
PROactive	PROspective pioglit Azone Clinical Trial In macro Vascular Events
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RECAP-DM	Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management
SBD	systolischer Blutdruck
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2
SHIELD	Study to Help Improve Early Evaluation and Management of Risk Factors Leading to Diabetes T2DM
SIT	supplementäre Insulintherapie
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
WHO	World Health Organization
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.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

### **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).*

Es hat am 23.10.2013 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-087) (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (1).

Die von Lilly Deutschland gewählte zVT entspricht somit der vom G-BA bestimmten.

*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.*

In Abwesenheit direkt vergleichender Studien wurden indirekte Vergleiche für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Dabei wurden auch Studien berücksichtigt, in denen Glipizid als SU verwendet wurde. Die Zulassung von Glipizid ist seit 2007 in Deutschland erloschen. Glipizid wird dennoch berücksichtigt. Dies wird wie folgt begründet:

- In vielen europäischen Ländern und den Vereinigten Staaten wird Glipizid zur Behandlung von Patienten mit T2DM eingesetzt.
- Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimperid vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert.
- Glipizid wird gemäß dem G-BA als vergleichbar mit den Wirkstoffen Glimperid und Glibenclamid betrachtet: In den "Tragenden Gründen" zur Nutzenbewertung der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014 formuliert der G-BA:

*„Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimperid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist.“*

Die von Lilly Deutschland gewählte ZVT entspricht somit der Vorgabe des G-BA.

### **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 Informationen für Abschnitt 3.1 entstammen einer orientierenden Recherche und Synopse der Evidenz, aus unternehmenseigenen Angaben sowie basierend auf Angaben des G-BA.

**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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-087. 2013.

## 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.*

#### **Symptomatik und Krankheitsverlauf**

Unter der Diagnose „Diabetes mellitus“ wird eine heterogene Gruppe chronisch progredienter Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, die durch den Leitbefund einer Hyperglykämie charakterisiert sind. Diese Hyperglykämie beruht entweder auf einer gestörten bis hin zur fehlenden Insulinsekretion und/oder auf einer abgeschwächten Wirkung des physiologisch vorhandenen Insulins (Insulinresistenz) (1). Diabetes mellitus umfasst mit Typ 1 und Typ 2 (T1DM und T2DM) zwei ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder. T2DM ist dabei weitaus häufiger als T1DM. So trägt T2DM an der Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus je nach Weltregion 80 % bis über 95 % bei (2).

Die klinische Symptomatik des T2DM tritt meist erst spät in Erscheinung. Diabetesspezifische Symptome wie Polydipsie und Polyurie, bedingt durch erhöhte Blutglukosespiegel und Glukosurie, treten dabei nur bei einem Teil der Patienten mit T2DM auf (3). Daher wird T2DM oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium und in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen des Metabolischen Syndroms wie Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und arteriellem Bluthochdruck, mit denen T2DM häufig assoziiert ist, diagnostiziert (3).

T2DM ist mit einem erhöhten Risiko vaskulärer Folgekrankheiten verbunden, die im Wesentlichen auf die chronische Hyperglykämie, welche oft schon Jahre vor Diagnosestellung besteht, zurückzuführen sind. Dabei werden Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der kleinkalibrigen Gefäße in der Retina, der Niere und im peripheren Nervensystem, von den als Makroangiopathien bezeichneten Schädigungen der größeren kardialen, zerebralen und peripheren Gefäße unterschieden.

Mikroangiopathien können sich klinisch u. a. durch eine Verschlechterung der Sehfunktion bis hin zur Erblindung, durch Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen sowie als Neuropathien äußern (4-6). Zu den häufigsten Folgen makroangiopathischer Gefäßveränderungen, welche die Hauptursache für die diabetesbedingt erhöhte Mortalität darstellen, zählen Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrale Insulte und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (1). Das diabetische Fußsyndrom, für dessen Entwicklung sowohl makro- als auch mikroangiopathische Veränderungen ursächlich sind und das im ungünstigsten Fall eine Amputation erfordern kann, ist eine weitere ernste Folgeerscheinung des T2DM (7).

### **Risikofaktoren und Pathogenese**

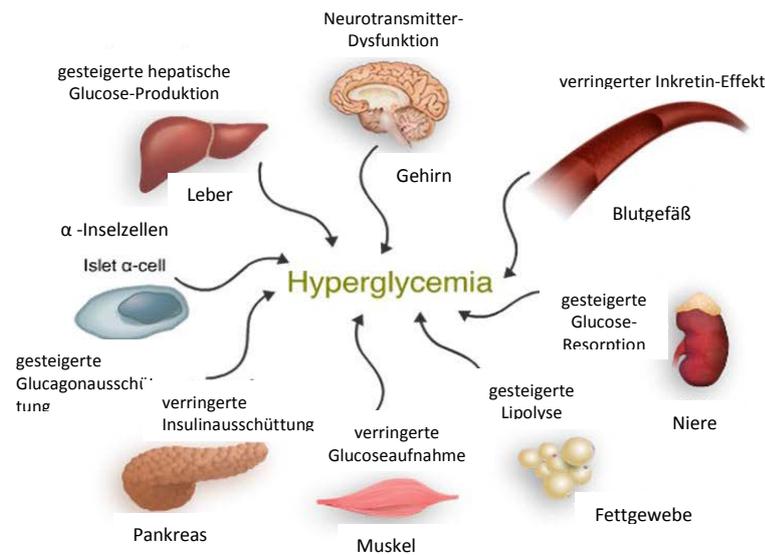
Nach heutigem Wissensstand liegt der Pathologie des T2DM ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, das auf eine genetisch bedingt erhöhte Erkrankungsbereitschaft trifft (8, 9). Neben genetischen Faktoren und höherem Lebensalter können Faktoren, die dem individuellen Lebensstil zuzuordnen sind, die Manifestation des T2DM begünstigen. Eine nicht ausgewogene, insbesondere eine hyperkalorische Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen fördern eine Ausbildung von Adipositas, Hyperinsulinämie/Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie und Albuminurie (10).

Ein entscheidender Faktor bei der Entwicklung des T2DM ist die reduzierte Insulinempfindlichkeit der peripheren Zellen, insbesondere der Skelettmuskelzellen. Sie führt zu einer verlangsamten Elimination der alimentär aufgenommenen Glukose aus dem Blutkreislauf mit prolongierter postprandialer Hyperglykämie. Diese wird in der Phase der eingeschränkten Glukosetoleranz („Prädiabetes“) durch die sekundär gesteigerte Insulinproduktion und -sekretion teilweise kompensiert. Eine anhaltende Hyperglykämie bzw. ein T2DM manifestiert sich schließlich, wenn auch die stark erhöhten Insulinspiegel nicht mehr zu einem normnahen Blutglukoseprofil führen können. Es besteht trotz Hyperinsulinämie ein relativer Insulinmangel mit Hyperglykämie (3).

Im Rahmen der Insulinresistenz kommt es zur Hemmung der Lipolyse und damit zur vermehrten Synthese von Fettsäuren und Lipiden. Die erhöhten Spiegel an freien Fettsäuren behindern die Aufnahme von Glukose in die Zellen zusätzlich und verstärken so die Hyperglykämie beim T2DM (3).

Im weiteren Verlauf des T2DM kommt es zum fortschreitenden Funktionsverlust der  $\beta$ -Zellen und damit einhergehend zu einer Abnahme der Insulinsekretion, bis diese schließlich sistiert (3).

Neben der peripheren Insulinresistenz und der nachlassenden Betazellfunktion tragen weitere pathophysiologische Veränderungen zur Störung des Glukosestoffwechsels bei (Abbildung 3-1) (11).



Quelle: Nach DeFronzo 2009 Diabetes 58 (4), 773-95 (11).

Abbildung 3-1: Stoffwechselveränderungen bei T2DM

Im Zusammenhang mit Dulaglutid und der Wirkstoffklasse der GLP-1-Rezeptoragonisten ist vor allem der verringerte Inkretin-Effekt hervorzuheben.

Die ersten Hinweise auf die therapeutische Relevanz von GLP-1 lieferte die Beobachtung, dass unter physiologischen Bedingungen der Insulinspiegel im Serum nach enteraler Glukosegabe stärker ansteigt als nach parenteraler Glukosezufuhr (12). Dieses als Inkretineffekt bezeichnete Phänomen ist beim Stoffwechselgesunden für bis zu 70 % der nahrungsinduzierten Insulinsekretion aus den  $\beta$ -Zellen verantwortlich (13). Es wurden zwei Peptide als Inkretine identifiziert, die für diesen Effekt verantwortlich sind: das *Glukagon-like-Peptid-1* (GLP-1) und das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP). Beide werden nach Nahrungsaufnahme bei erhöhten Serumglukosespiegeln von spezifischen Zellen des Darmgewebes in den Blutkreislauf sezerniert (14). Sie bewirken an den  $\beta$ -Zellen des Pankreas die Aktivierung des GLP-1-Rezeptors und konsekutiv einen Anstieg der intrazellulären cAMP- und Kalziumionen-Konzentration, in dessen Folge Insulin sezerniert wird (15). Im Tierversuch wurde außerdem beobachtet, dass GLP-1 die Proliferation von  $\beta$ -Zellen stimuliert (16). Gleichzeitig hemmt GLP-1 die Glukagonfreisetzung und trägt über diesen und weitere Effekte, vor allem aber durch Stimulation der raschen, frühen Insulinsekretion, zur Senkung postprandial ansteigender Glukosespiegel bei (16). Dieser Effekt ist bei Patienten mit T2DM abgeschwächt, die postprandial erreichten Glukosespiegel kehren nur langsam und unzureichend auf Normalwerte zurück (13, 17).

Natives GLP-1 wird *in vivo* durch Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) rasch zu inaktiven Metaboliten abgebaut, seine Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa ein bis zwei Minuten (18, 19). Da GLP-1 selbst für einen therapeutischen Einsatz ungeeignet ist, wurden Analoga mit längerer Halbwertszeit entwickelt: GLP-1-Rezeptoragonisten aktivieren den GLP-1-Rezeptor über längere Zeit und haben daher eine länger anhaltende therapeutische Wirkung. Ebenso wie physiologisches GLP-1 entfalten GLP-1-Rezeptoragonisten ihre Wirkung nur dann, wenn die Blutglukosespiegel erhöht sind.

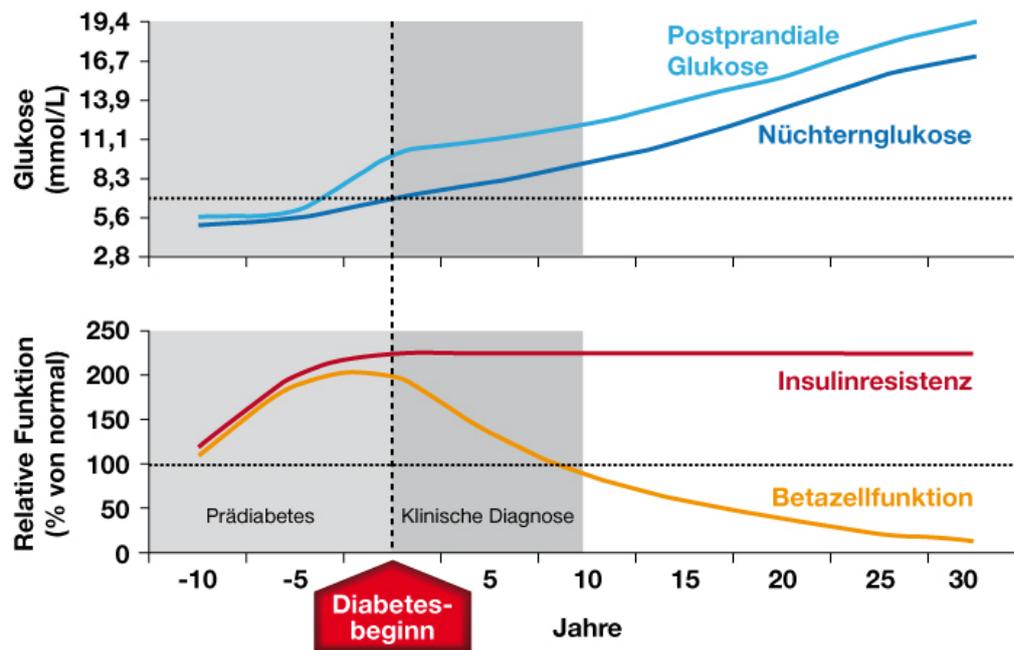
Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern der GLP-1-Rezeptoragonisten bestehen hinsichtlich der Strukturhomologie zu nativem humanem GLP-1 und einer eventuellen Fusion mit anderen Molekülen. Beide Arten von Modifikation beeinflussen die pharmakologische Halbwertszeit sowie die Löslichkeit des Moleküls. Dulaglutid wird mit einer mittleren Halbwertszeit von 4,7 Tagen zu den länger wirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten gezählt.

GLP-1-Rezeptoragonisten unterscheiden sich von anderen Antidiabetika dahingehend, dass die Mitglieder dieser Substanzgruppe wesentliche antihyperglykämische Effekte des nativen GLP-1 glukoseabhängig imitieren und daher in der Therapie des T2DM an verschiedenen Stellen des komplexen Pathomechanismus' angreifen. Andere therapeutische Klassen wirken zum Teil nur bezogen auf einzelne Aspekte des Pathomechanismus, entweder indem sie die Insulinsensitivität verbessern, wie z. B. Metformin oder Thiazolidindione,  $\beta$ -zytotrop die Insulinsekretion unabhängig vom Blutglukosespiegel steigern, wie Sulfonylharnstoffe bzw. Glinide, oder selektiv die intestinale Resorption von Monosacchariden vermindern.

### **Prognose**

Zu den entscheidenden Folgen des Diabetes mellitus gehören die makro- und mikrovaskulären Veränderungen. Sie können im Verlauf der Erkrankung zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit dem Risiko der Erblindung sowie diabetischem Fuß mit möglicherweise erforderlicher Amputation führen (20). Diese Erkrankungen führen neben einer Einschränkung der Lebenserwartung zu einer nicht unerheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Der Diagnose eines klinisch manifesten T2DM geht eine oft jahrelange Zeitspanne mit pathologisch verändertem Blutglukoseprofil voraus (21) (Abbildung 3-2).



Quelle: Modifiziert nach Simonson GD, Kendall DM. Coron Artery Dis 2005;16(8):465-472 (21)

Abbildung 3-2: Die natürliche Progression des T2DM

Zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen daher nicht selten bereits Folgekomplikationen der Erkrankung (22). So wurde bei 20,8 % der Patienten einer US- und etwa 10 % einer australischen Population bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ 2 Diabetes eine Retinopathie festgestellt (23). Das Risiko für das Auftreten diabetesassoziierter Komplikationen steigt mit dem Alter und der Erkrankungsdauer (24).

Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Diabetespatienten etwa zwei- bis sechsfach höher als bei Stoffwechselgesunden (25). Begleiterkrankungen wie Adipositas, Hypertonie und Lipidstoffwechselstörungen erhöhen das kardiovaskuläre Risiko bei T2DM zusätzlich (3).

Anhand einer Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien bei Personen mit T2DM konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 1 % mit einer Risikoerhöhung kardiovaskulärer Erkrankungen um 18 % (95 %-KI 10; 26 %) einhergeht (1, 26).

## Therapie

### *Therapieziele*

In der *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (27) wurde gezeigt, dass sich bei einer Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 1 % das Risiko mikrovaskulärer Erkrankungen um 37 % und das Risiko makrovaskulärer Erkrankungen um 12-16 % verringert (28). In der Studie *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) bewirkte die intensivierete antihyperglykämische Therapie eine statistisch signifikante Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte, vor allem durch die geringere Häufigkeit bzw. Progression von Nephropathien (29). Eine möglichst normnahe glykämische Kontrolle mit entsprechend niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten gilt daher als adäquates Mittel zur Senkung diabetischer Folgeerkrankungen.

Eine Metaanalyse der Studien ACCORD-, ADVANCE-, UKPD- und VADT (27, 29-31) zeigte eine statistisch signifikante Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung (32, 33). Schließlich legte die *Follow up*-Untersuchung der Patienten der UKPDS die Schlussfolgerung nahe, dass eine frühe normnahe Blutzuckereinstellung auch auf lange Sicht zu einer Reduktion mikro- und makrovaskulärer Endpunkte sowie einer Reduktion der Sterblichkeit führen kann, selbst wenn diese frühe normnahe Blutzuckereinstellung nicht über die gesamte Länge des Zeitraumes erhalten werden konnte (34).

In Deutschland wurden nach § 137 f SGB V *Disease Management*-Programme (DMP) aufgelegt, mit deren Hilfe die in der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes* (NVL) für T2DM festgelegten Therapieziele erreicht werden sollen. Der Koordinierungsausschuss des G-BA definiert für die Ausgestaltung von *Disease Management*-Programmen für Patienten mit T2DM (35) als übergeordnetes Ziel der Therapie eine Erhöhung der Lebenserwartung sowie Erhaltung und Verbesserung der diabetesbezogenen Lebensqualität. Im Einzelnen werden vier Ziele genannt:

1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung durch die Hyperglykämie (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) und von Nebenwirkungen der Therapie sowie schwere Stoffwechsellstörungen
2. Vermeidung mikrovaskulärer Folgekomplikationen mit Erblindung, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz
3. Reduktion des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität einschließlich Amputationen
4. Vermeidung des diabetischen Fuß-Syndroms.

In der NVL wurden auf Grundlage dieser Ziele und in weitgehender Übereinstimmung mit Empfehlungen weiterer nationaler, aber auch internationaler Fachgesellschaften zu Diagnostik und Therapie des T2DM erarbeitet (10, 36, 37). Wichtigster Messwert für die Qualität der Behandlung ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert, der als Parameter der Blutglukosekontrolle über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen allgemein akzeptiert ist (1, 37, 38).

Eine optimale Blutzuckereinstellung stellt im Sinne der „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ daher das wichtigste Therapieziel dar. Von erheblicher Bedeutung ist dabei allerdings, dass die glykämische Kontrolle mit möglichst wenigen Nebenwirkungen erreicht werden kann. Das betrifft insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, die vor allem bei Behandlung mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff beachtet werden müssen.

In der aktuellen Version der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes* (1) wurde die Forderung nach einer straffen Einstellung mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert zugunsten eines individuell zu vereinbarenden Werts innerhalb eines breiteren Zielbereichs verlassen. Wörtlich heißt es: *"Die Leitliniengruppe hat sich aufgrund der Vielfalt von Einflussfaktoren und zu beachtenden Konditionen (Multimorbidität, Alter) dazu entschieden, nicht mehr von einem Zielwert auszugehen. Vielmehr wurde ein Zielkorridor festgelegt, in dem sich medizinisch optimal die Behandlung mit ihrem Ergebnis widerspiegeln soll."* (1). Als Zielkorridor für den HbA<sub>1c</sub>-Wert wird der Bereich zwischen 6,5 % bis 7,5 % empfohlen.

Eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts ist von mittelbarer klinischer Relevanz. Bereits eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1 % ist mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden (28).

Im Einzelfall sollen sich gem. NVL die Zielwerte aber immer auch an dem klinischen Bild und den Bedürfnissen des Patienten orientieren. Ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert  $\leq 6,5$  % soll nur dann angestrebt werden, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden,
- eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen (1).

Anlass für die Implementierung einer individuell determinierten Therapie waren Hinweise auf eine erhöhte Sterblichkeit unter intensiver antihyperglykämischer Behandlung, die sich aus großen Studien (29-31) ergeben hatten. Andere Fachgesellschaften, zum Beispiel die US-amerikanische *American Diabetes Association* (ADA), empfehlen für die Mehrzahl der Patienten HbA<sub>1c</sub>-Werte < 7 % als Behandlungsziel (36, 38). Konsens besteht darin, dass nicht jeder Patient gleichermaßen von einer straffen glykämischen Kontrolle profitiert und ein normnaher HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,5 % oder darunter nur dann das Ziel sein sollte, wenn er ohne Hypoglykämien, vor allem ohne schwere Hypoglykämien, und ohne substantielle Gewichtszunahme erreicht werden kann (1). Wesentlich ist auch die Art des eingesetzten Wirkstoffs: So legt die NVL für die Behandlung mit Metformin durchaus HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 7 % nahe, empfiehlt für Glibenclamid oder Insulin dagegen eine "maximale Senkung auf 7 %" (1). Bei älteren, multimorbiden Patienten können gemäß der NVL-Empfehlung grundsätzlich auch HbA<sub>1c</sub>-Werte oberhalb des empfohlenen Schwellenwerts bzw. oberhalb des in der NVL genannten Zielkorridors und im Einzelfall sogar über 8 % toleriert werden (1).

### **Der Stellenwert des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in der antidiabetischen Therapie**

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert ist der wichtigste Parameter zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle (26, 28, 39-44). Ein HbA<sub>1c</sub>-Schwellenwert für das Auftreten von Folgekrankheiten scheint weder für Patienten mit T2DM noch für Patienten mit T1DM zu existieren (1).

In der UKPDS-Studie ging eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um 1 % mit einer Risikominderung mikrovaskulärer Komplikationen um 37 % einher. Gleichzeitig wurde ein um 21 % vermindertes krankheitsspezifisches Mortalitätsrisiko beobachtet (28). Eine strikte Blutglukoseeinstellung wirkt sich selbst dann positiv auf die Prognose aus, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert später wieder ansteigt. So zeigte sich zehn Jahre nach Ende der UKPDS-Studie und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem sich die HbA<sub>1c</sub>-Werte der ursprünglich konventionell behandelten Patienten denen der intensiv behandelten Gruppe bereits seit einigen Jahren angeglichen hatten, noch immer ein Nutzen der frühen intensiven antihyperglykämischen Behandlung: Die Rate aller mikrovaskulären Komplikationen war in dieser Gruppe um 24 % niedriger. Außerdem zeigte sich jetzt eine statistisch signifikant um 15 % verminderte Herzinfarktrate, ein Effekt, der am Ende der eigentlichen Studienperiode noch nicht als signifikant erkennbar gewesen war. Dieser anhaltende Nutzen einer frühen konsequenten Therapie wird seitdem als *Legacy Effect* bezeichnet (34).

Eine Metaanalyse fünf großer Endpunktstudien (27, 29, 31) zeigte, dass intensiviert behandelte Patienten mit einem gegenüber Patienten mit einer Standardbehandlung um 0,9 % niedrigerem HbA<sub>1c</sub>-Wert eine Reduktion nichttödlicher Herzinfarkte um 17 % (OR = 0,83 [95 %-KI: 0,75; 0,93]) und koronarer Herzerkrankungen um 15 % (OR = 0,85 [0,77; 0,93]) aufwiesen (33). Eine weitere Metaanalyse, die dieselben Studien mit Ausnahme von PROactive einschloss, bestätigte das reduzierte Risiko für nichttödliche Herzinfarkte. Eine Reduktion der Sterberate durch kardiovaskuläre Ereignisse oder eine Reduktion der generellen Mortalität wurde in dieser zweiten Metaanalyse hingegen nicht festgestellt (32). Das Risiko für schwere Hypoglykämien in der Gruppe der intensiv behandelten Patienten war jedoch statistisch signifikant erhöht (RR = 2,03 [95 %-KI: 1,46; 2,81]; RD = 39 [95 %-KI: 7; 71]) (32).

Die gesamte heute vorliegende Evidenz weist darauf hin, dass eine gute Blutglukosekontrolle, dargestellt als möglichst niedriger HbA<sub>1c</sub>-Wert, unabhängig von der Art der Pharmakotherapie sich noch nach 20-30 Jahren günstig auf das Risiko vaskulärer Schädigungen auswirkt. Einer möglichst guten Einstellung des HbA<sub>1c</sub>-Werts wird daher eine entscheidende Bedeutung für die Erreichung der übergeordneten Therapieziele zugemessen (27, 28, 45, 46).

### **Der Stellenwert der Vermeidung von Hypoglykämien in der antidiabetischen Therapie**

Da die Vermeidung von Hypoglykämien wesentlich zur Qualität der Behandlung des T2DM beiträgt, soll das intrinsische Hypoglykämierisiko eines Wirkstoffs bei der Festlegung der individuellen Therapieziele berücksichtigt werden (1):

*„Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen). Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien sein. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen.“ (1)*

Ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und HbA<sub>1c</sub>-Werten ist nicht regelhaft zu erkennen, und Hypoglykämien treten nicht nur bei Patienten mit sehr niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten vermehrt auf. In einer Gruppe von 400 Patienten, die mindestens sechs Monate lang mit einer Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff behandelt wurden, berichteten im Rahmen einer Beobachtungsstudie 34 % über Hypoglykämien in diesem Zeitraum, davon waren etwa 12 % schwer. Zwar nahm der Anteil Patienten mit Hypoglykämien mit zunehmendem HbA<sub>1c</sub>-Wert ab, jedoch erlebten in der Gruppe der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\geq 7,8$  % ebenfalls 30,9 % Hypoglykämien. In der Gruppe mit HbA<sub>1c</sub>-Werten unter 6,5 % war dies bei 38,3 % der Patienten der Fall (47).

Zu den Ursachen für Hypoglykämien zählt ein Ungleichgewicht zwischen den Blutglukosespiegeln und der Insulinverfügbarkeit. Daher ist das Risiko für Hypoglykämien insbesondere unter Therapeutika erhöht, die unabhängig von Blutglukosespiegeln die Insulinverfügbarkeit erhöhen, wie insulinotrope Wirkstoffe, vor allem Sulfonylharnstoffe oder Glinide, und natürlich die Therapie mit exogenem Insulin (1). Diese Wirkstoffe haben daher ein ausgeprägtes intrinsisches Hypoglykämierisiko. Ein Hypoglykämierisiko besteht auch dann, wenn Insulin oder Sulfonylharnstoffe mit einem Wirkstoff ohne eigenes Hypoglykämiepotenzial kombiniert werden. Der an sich guten blutglukosesenkenden Wirksamkeit z. B. von Sulfonylharnstoffen steht daher nicht selten das Risiko von Hypoglykämien, bzw. patientenseitig die Furcht vor solchen Hypoglykämien, entgegen. Diese Einschränkung zeigt sich auch in der Empfehlung der nationalen Fachgesellschaften (1), unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen keinen HbA<sub>1c</sub>-Wert unterhalb von 7 % anzustreben. Hier wird aber, um Hypoglykämien zu vermeiden, eine schlechtere glykämische Kontrolle in Kauf genommen. Durch den Einsatz von Therapeutika mit nur geringem intrinsischem Hypoglykämierisiko, wie z. B. GLP-1-Rezeptoragonisten, kann stattdessen eine bessere glykämische Kontrolle ohne das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien erzielt werden.

Auf Seiten des Patienten kann die Angst vor Hypoglykämien dem Wunsch einer individuell optimierten glykämischen Kontrolle und der Vermeidung von Folgeschäden entgegenwirken und die Therapieadhärenz gefährden (48). Ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämiefurcht und Therapieadhärenz wurde besonders deutlich bei Behandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen (49, 50).

Die Arbeitsgruppe *Hypoglykämie* der *American Diabetes Association* bezeichnet die Hypoglykämie oder das Risiko für bzw. die Angst vor Hypoglykämien als kritischen Faktor für das Erreichen eines normnahen Blutglukoseprofils (51). Hypoglykämien stellen nicht nur eine akute Gefährdung für Patienten mit T2DM dar, sondern sind darüber hinaus mit einem Risiko für langfristige Schäden verbunden (1, 52, 53).

Wenngleich eine akute Gefährdung des Patienten vor allem von schweren Hypoglykämien ausgeht, dürfen auch minderschwere Hypoglykämien nicht ignoriert werden, da diese als wesentlicher Risikofaktor für schwere Hypoglykämien gelten. Sie können die glykämische Gegenregulation kompromittieren und das Phänomen der *Hypoglycaemia Unawareness*, also der gestörten Hypoglykämiewahrnehmung, befördern. Die adrenerge Reaktion und damit die typischen klinischen Symptome der Hypoglykämie bleiben im Rahmen der *Hypoglycaemia Unawareness* aus, das Ereignis bleibt klinisch inapparent und adäquate Gegenmaßnahmen werden möglicherweise versäumt (51).

In den folgenden Abschnitten werden mögliche Zusammenhänge von Hypoglykämien mit der Gesamtmortalität, dem Demenzrisiko, kardialen Arrhythmien und der Lebensqualität erörtert.

### *Gesamtmortalität*

Eine über fünf Jahre durchgeführte Beobachtung von 1.020 Patienten mit Diabetes mellitus, davon knapp 80 % vom Typ 2, ergab für diejenigen, die nach eigener Mitteilung mindestens einmal eine schwere Hypoglykämie erlitten hatten, gegenüber jenen, die keine oder nur leichte Hypoglykämien berichtet hatten, eine 3,4-fach erhöhte Mortalitätsrate (54).

Die erhöhte Mortalität unter intensiver antidiabetischer Behandlung, die sich teilweise in großen Endpunktstudien ergeben hat, muss daher auch im Zusammenhang mit Hypoglykämien diskutiert werden (55, 56).

### *Demenz*

Hinweise, dass schwere Hypoglykämien mit der Entwicklung einer Demenz assoziiert sein können, ergaben sich aus einer Registerstudie, in der der Krankheitsverlauf von insgesamt 16.667 Patienten mit T2DM in Kalifornien nachverfolgt wurde. Patienten, die zwischen 1980 und 2002 wegen hypoglykämischer Episoden stationär aufgenommen werden mussten und zum Zeitpunkt der ersten Evaluation am 01. Januar 2003 keine kognitiven Defizite erkennen ließen, zeigten in den folgenden vier Jahren gegenüber Patienten ohne dokumentierte schwere Hypoglykämien ein signifikant erhöhtes Risiko für Demenzerkrankungen. Dieses Risiko stieg mit der Zahl aufgetretener Hypoglykämien und resultierte für zwei oder mehr hypoglykämische Episoden in einer adjustierten Hazard-Rate von 2,36 im Vergleich zu Patienten ohne frühere Hospitalisierung wegen Hypoglykämien (57).

### *Kardiale Arrhythmien/kardiale Morbidität*

In einer experimentellen Studie (58) mit 25 T2DM-Patienten, bei denen entweder eine kardiovaskuläre Erkrankung anamnestisch bekannt war oder mindestens zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen, wurde simultan zu einer kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung ein EKG geschrieben. Die Auswertung der Ergebnisse beider Messreihen zeigte, dass während nächtlicher Hypoglykämien sowohl Bradykardien als auch atriale und ventrikuläre ektope Erregungen häufiger auftraten als unter euglykämischen Bedingungen. Arrhythmien waren während der nächtlichen Episoden häufiger als bei nicht nächtlichen Hypoglykämien. Bei einigen Patienten wurden verlängerte QT-Intervalle (QTc) gemessen. Die Autoren stellen zur Diskussion, dass die bei Hypoglykämien vermehrt auftretenden Herzrhythmusstörungen zur erhöhten kardialen Mortalität unter intensiver antihyperglykämischer Therapie beitragen könnten.

### *Lebensqualität*

Der *Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2013* stellt für Diabetes mellitus grundsätzlich fest, dass „...die Lebensqualität der Betroffenen eingeschränkt [ist], die Lebenserwartung nach wie vor reduziert [ist] und es soziale Einschränkungen [gibt]: zum Beispiel eine Diskriminierung auf dem Arbeitsmarkt.“ (59). Die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität ist daher ein wichtiges Ziel bei der Behandlung des T2DM (1).

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde eine Beeinträchtigung durch Hypoglykämien in Studien gezeigt (47, 60).

Eine Untersuchung mit insgesamt 400 Patienten mit T2DM ergab, dass Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien nicht nur zu verstärkter Hypoglykämieangst führen, sondern auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität messbar beeinflussen (47).

### **Der Stellenwert der Gewichtsentwicklung unter antihyperglykämischer Therapie**

Mehr als 80 % der Patienten mit T2DM sind übergewichtig (61). Dabei erhöht Übergewicht sowohl das Risiko für die Manifestation von T2DM als auch von Hypertonie, und damit insgesamt das kardiovaskuläre Risiko. Außerdem gilt es als ein negativer Prädiktor für die Prognose eines bestehenden T2DM (62-66). In diesem Zusammenhang weist auch die NVL auf die enge Verbindung von Adipositas, assoziierten metabolischen Störungen und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin (1).

Eine weitere Gewichtszunahme im Verlauf einer Diabeteserkrankung kann zu einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle beitragen, während bereits ein moderater Gewichtsverlust mit einer Blutdruckreduktion, einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle und der Dyslipidämie sowie anderer metabolischer Dysbalancen assoziiert sein kann (67).

Der präventive Effekt einer Lebensstiländerung mit Gewichtsreduktion hinsichtlich der Progression einer verminderten Glukosetoleranz (IGT) hin zu einem manifesten T2DM ist bekannt, das Risiko für die Entwicklung eines T2DM steigt mit zunehmenden Körpergewicht (68).

Der Einfluss einer Gewichtsreduktion auf die Stoffwechselkontrolle bei bestehendem T2DM ist weniger intensiv untersucht worden. Wing *et al.* (1987) untersuchten den Zusammenhang bei 114 Patienten mit T2DM und einer dokumentierten Erkrankungsdauer von durchschnittlich 6,5 Jahren (67). Alle Patienten nahmen an einem Programm zur Gewichtsreduktion teil. Das durchschnittliche Körpergewicht zu Beginn war 97,5 kg. Nach einjähriger Nachbeobachtung wurde die Gewichtsentwicklung in fünf Gruppen (I: >-13,6 kg; II: -6,9 bis -13,6 kg; III: -2,4 bis -6,8 kg; IV:  $\pm 0$  bis -2,3 kg; V: Gewichtszunahme) eingeteilt. In der Gruppe, die an Gewicht zugenommen hatte, stieg der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Lauf des Jahres um 0,8 %, bei den Patienten mit einer Gewichtsreduktion um weniger als 2,3 kg um 0,6 %. Bei einer Gewichtsreduktion von mindestens 2,4 kg blieb der HbA<sub>1c</sub>-Wert unverändert oder verringerte sich. Die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert stieg mit der Abnahme des Körpergewichts und erreichte in der Gruppe I mit der stärksten Gewichtsreduktion im Mittel 1,1 %. Die Werte für die Nüchternplasmaglukose änderten sich analog zu den HbA<sub>1c</sub>-Werten. Gleichzeitig sank der durchschnittliche Insulinspiegel in den Gruppen mit einer Gewichtsreduktion um mindestens 2,4 kg statistisch signifikant und in den Gruppen IV und V numerisch. Obwohl der HbA<sub>1c</sub>-Wert erst bei einer Gewichtsreduktion um mindestens 5 % des Ausgangsgewichts messbar reduziert war, zeigte sich ein günstiger Einfluss der Gewichtsreduktion bereits in der Gruppe III mit einem Gewichtsverlust von mindestens 2,4 kg, da hier der HbA<sub>1c</sub>-Wert, anders als in Gruppe IV und V, nicht weiter angestiegen war.

In einer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie zum Vergleich zweier Diätregime mit dem primären Endpunkt *Gewichtsreduktion* zeigte sich bereits bei einer Gewichtsreduktion um 2 % des Ausgangsgewichts eine leichte, aber signifikante Verbesserung der gemessenen lipidämischen und glykämischen Parameter, die als sekundäre Endpunkte geplant waren (69).

Einer Verminderung des Körpergewichts, z. B. bei der individuellen Zielvereinbarungen, kommt in nationalen wie internationalen Leitlinien eine zentrale Rolle zu (1, 38).

Der klinischen Bedeutung auch einer geringen Gewichtsreduktion bei einem manifestem T2DM trägt auch die aktuelle *Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults der AHA* (70). Rechnung mit der *High Evidence*-Empfehlung "*In overweight and obese adults with type 2 diabetes, 2 % to 5 % weight loss achieved with 1 to 4 years of lifestyle intervention (with or without orlistat) results in modest reductions in fasting plasma glucose concentrations and lowering of hemoglobin A<sub>1c</sub> by 0,2 % to 0,3 %.*" sowie, ebenfalls mit hohem Evidenzgrad: "*Those who achieve weight losses of 2 % to 5 % are more likely to have clinically meaningful (>20 mg/dL) reductions in fasting glucose than those who remain weight stable (defined as gaining  $\leq 2$  % or losing <2 %).*"

Für eine Gewichtsreduktion von 5 % oder mehr wird die deutlichere Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts sowie die Möglichkeit der Einsparung antihyperglykämischer Medikation betont:

*"In overweight and obese adults with type 2 diabetes, those who achieve greater weight loss at 1 year with lifestyle intervention (with or without orlistat) have greater improvements in hemoglobin A<sub>1c</sub>. Weight loss of 5 % to 10 % is associated with hemoglobin A<sub>1c</sub> reductions of 0,6 % to 1,0 % and reduced need for diabetes medications."*

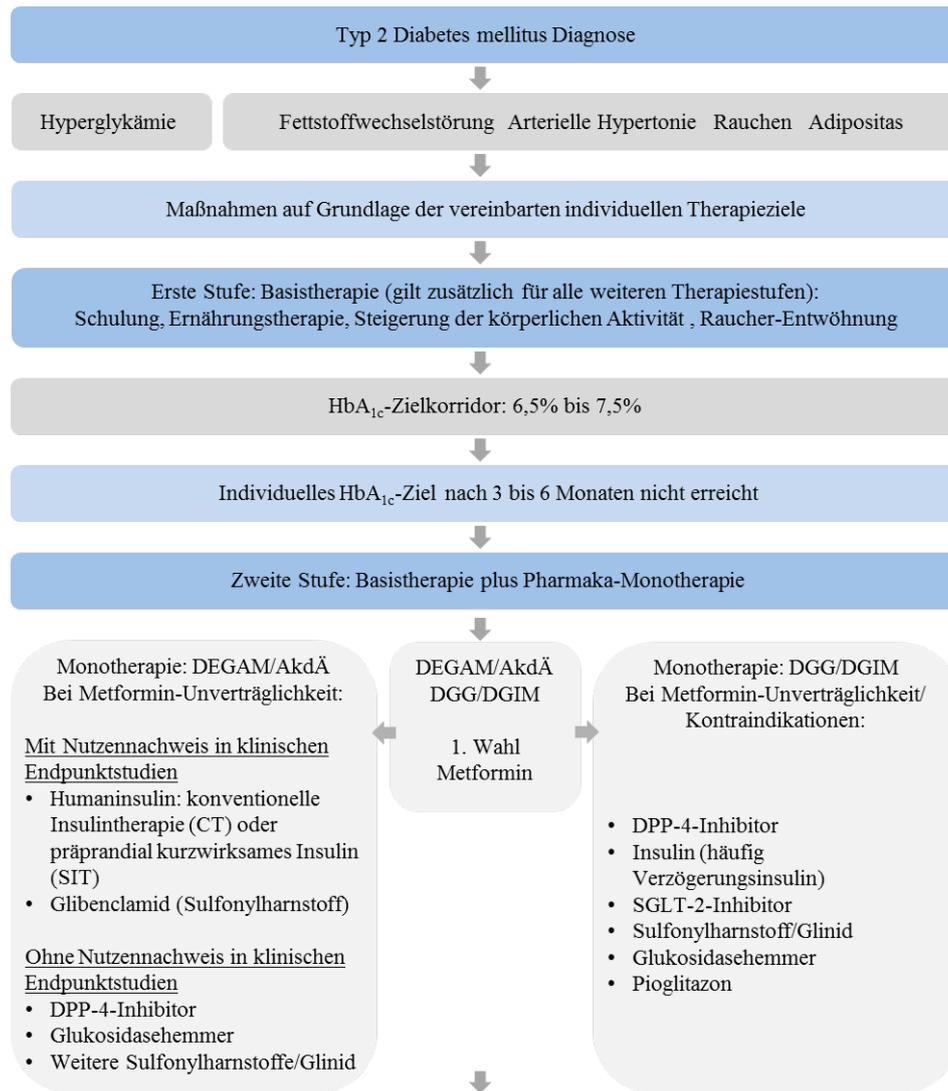
Darüber hinaus unterstreicht der blutdrucksenkende Effekt der Gewichtsreduktion deren Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko (71).

Adipositas spielt für die Therapie des T2DM auch aus gesundheitsökonomischer Sicht eine bedeutende Rolle. So verursachten laut einer Versorgungsdatenanalyse für Deutschland adipöse Patienten statistisch signifikant um 13 % höhere direkte Kosten als nicht adipöse Patienten (20).

### **Pharmakotherapie**

Das übergeordnete Ziel aller nicht-medikamentösen und medikamentösen Interventionen bei der Behandlung von Patienten mit T2DM ist, wie zuvor beschrieben, eine individuell adäquate glykämische Kontrolle unter Vermeidung unerwünschter Therapiewirkungen, vor allem von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs (Abbildung 3-2) erfordert die Therapie des T2DM in der Regel eine stufenweise Therapieeskalation - von einer alleinigen, nicht pharmakologischen Basistherapie zu einer Basistherapie plus einer pharmakologischen Therapie, von einer Monotherapie bis hin zu einer Kombinationstherapie einschließlich komplexer Insulinregime. Eine Therapieeskalation wird immer dann empfohlen, wenn sich die glykämische Kontrolle unter der bisherigen Therapiestufe über einen definierten Zeitraum als unzureichend erweist (1, 72). Die Zeit bis zum Einsatz von Insulin kann dabei mehr als sieben Jahre betragen (73-75).

In Abbildung 3-3 sind die Therapiealgorithmen verschiedener nationaler Gesellschaften dargestellt, wie sie in der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Diabetes* (NVL) beschrieben (1). Aufgrund unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz durch die an der Entwicklung der NVL beteiligten Institutionen werden bezüglich der medikamentösen Behandlung voneinander abweichende Therapieempfehlungen gegeben (nach DEGAM/AkdÄ bzw. nach DDG/DGIM) (1). Dabei wird das Risikoprofil neuerer Antidiabetika im Vergleich zu dem der Sulfonylharnstoffe von der DDG/DGIM, insbesondere im Hinblick auf das Risiko von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme, als günstiger beurteilt, so dass entsprechenden Therapieoptionen ein größerer Stellenwert gegeben wird (1).





Quelle: NVL 2013 (1)

Abbildung 3-3: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM

Von der DDG/DGIM werden GLP-1-Rezeptoragonisten in der NVL als Kombinationspartner zu einem oralen Antidiabetikum (vorzugsweise Metformin) für eine zweifache Kombination empfohlen, wenn der individuelle HbA<sub>1c</sub>-Zielwert mit einer Monotherapie nicht erreicht wird (1). Hierbei wird besonders darauf hingewiesen, dass GLP-1-Rezeptoragonisten aufgrund ihres Wirkmechanismus ein nur geringes bis kein intrinsisches Hypoglykämierisiko besitzen, so dass insbesondere bei Patienten mit Neigung zu Hypoglykämien (1) oder mit Problemen hinsichtlich der Gewichtsentwicklung sowie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen von einer Kombinationstherapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten profitieren können (1).

Ähnliche Empfehlungen finden sich in internationalen Leitlinien (38), in denen die Rolle von GLP-1-Rezeptoragonisten in Kombination mit Metformin und einem weiteren Antidiabetikum im Rahmen einer Dreifachkombination bei Nichterreichen der glykämischen Ziele hervorgehoben wird (38). Obwohl der Stellenwert von Dreifachkombinationen in der NVL bisher zurückhaltend gesehen wird (1), erscheint ihre Neubewertung für Antidiabetika mit geringem Hypoglykämierisiko angemessen.

Die Kombination eines GLP-1-Rezeptoragonisten mit einem Verzögerungsinsulin, mit oder ohne orale Antidiabetika, kann unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus<sup>4</sup> erwogen werden.

Außerhalb der NVL werden GLP-1-Rezeptoragonisten auch als mögliche Alternative für die pharmakologische Initialtherapie bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation angesehen (38).

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit T2DM, die für Dulaglutid in Kombination mit Metformin als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geeignet sind.

### 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.*

#### Therapeutischer Bedarf aus ärztlicher Perspektive

Für Patienten mit T2DM stehen die Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Folgeerkrankungen im Mittelpunkt der therapeutischen Ziele. Es besteht Konsens darüber, dass ein möglichst normnahes Blutglukoseprofil mit konsekutiv normnahen, niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten für das Erreichen dieser Ziele von hoher Bedeutung ist, aber nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Hypoglykämien und oder einer Gewichtszunahme einhergehen sollte.

Insbesondere der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs in der antidiabetischen Behandlung ist in vielen Fällen mit einer erhöhten Hypoglykämieeigung bzw. einer Gewichtszunahme verbunden, da diese Insulinsekretanaloga unabhängig von den Blutglukosespiegeln wirksam werden. Folgerichtig empfiehlt die NVL für z. B. Glibenclamid, aber auch eine Insulintherapie eine "maximale Senkung (des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) in den Bereich von 7 %" (1). Dies bedeutet daher letztlich eine suboptimale glykämische Kontrolle in Kauf nehmen zu müssen, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren. Laut der NVL werden in besonderen Fällen, z. B. für ältere Patienten oder Patienten mit wesentlichen Komorbiditäten, sogar Werte oberhalb von 7,5 % für angemessen gehalten. Da nach wie vor der Grundsatz gilt, dass normnahe HbA<sub>1c</sub>-Werte die bestmögliche Prävention hinsichtlich Folgeerkrankungen darstellt, ist davon auszugehen, dass sich solche relativ erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte hinsichtlich der zentralen Therapieziele, also in Bezug auf eine Progredienz oder das Neuauftreten vaskulärer Folgeerkrankungen, nachteilig auswirken. Insbesondere für das Risiko von mikrovaskulären Folgeerkrankungen ist allgemein anerkannt, dass mit sinkendem HbA<sub>1c</sub>-Wert dieses Risiko kontinuierlich reduziert werden kann.

Die Empfehlung eines relativ breiten HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridors ist somit vor allem der Tatsache geschuldet, dass ein erhöhtes Hypoglykämierisiko einer möglichst normnahen glykämischen Kontrolle entgegenstehen kann.

Trotz sehr differenzierter Behandlungsmöglichkeiten mit oralen und injektiblen Antidiabetika und vielfältiger Kombinationsmöglichkeiten ist der Anteil der Patienten, die ihre individuell definierten Behandlungsziele nicht erreichen, teilweise erheblich. Als Ursachen kommen u. a. die allgemein verbreitete reduzierte Therapieadhärenz, z. B. bedingt durch die Komplexität der Therapie oder durch ihre Nebenwirkungen bzw. Angst der Patienten vor Nebenwirkungen, in Frage (76). Die für unzureichende Therapieergebnisse oft relevanten Ursachen und der sich daraus ergebende zusätzliche therapeutische Bedarf werden im Folgenden näher beschrieben.

## Glykämische Kontrolle

Aufgrund der ausgeprägten Korrelation zwischen dem Plasmaglukosespiegel bzw. dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und insbesondere den mikroangiopathischen und möglicherweise auch makroangiopathischen Folgekomplikationen kommt der Blutglukosekontrolle und der Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte eine zentrale Rolle zu.

In verschiedenen Untersuchungen im klinischen Alltag wurde gezeigt, dass auch großzügig angelegte Therapieziele in vielen Fällen nicht erreicht werden. So gibt der Qualitätsbericht der KV Nordrhein von 2012 für das *Disease Management*-Programm für T2DM an, dass zwar 90 % der Patienten HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 8,5 %, aber nur ca. drei Viertel einen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $\leq 7,5$  % aufwiesen. Insgesamt erreichten nur etwa 56 % der Männer und 59 % der Frauen einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert innerhalb des im Rahmen ihrer Therapie individuell festgelegten Zielkorridors (77). In drei deutschen Registerstudien ist dokumentiert, dass Werte  $\leq 7$  % lediglich bei 46 %, 62 % bzw. 60 % der Patienten erreicht werden (78, 79).

Mit einer oralen Kombinationstherapie von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion hatten in einer europaweiten Beobachtungsstudie (RECAP-DM) lediglich 25 % der insgesamt 2.023 Patienten mit T2DM eine adäquate glykämische Kontrolle, definiert als HbA<sub>1c</sub>-Wert  $< 6,5$  %, erreicht (80). CODE-2, eine weitere Studie, in der Daten von mehr als 7.000 Patienten aus acht europäischen Ländern über einen Zeitraum von sechs Monaten erhoben wurden, zeigte, dass lediglich 31 % der Patienten mit T2DM eine gute glykämische Kontrolle mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\leq 6,5$  % aufwiesen (81). Der Durchschnittswert für den HbA<sub>1c</sub>-Wert lag in dieser Studie zwischen 7,0 % in Schweden und 7,8 % im Vereinigten Königreich, und über die gesamte Studienpopulation hinweg bei 7,5 % (81). Eine Differenzierung nach Art der Behandlung ergab einen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,7 % für die Patientengruppe, für die eine Kontrolle der Lebensgewohnheiten mit Diät und körperlichem Training für ausreichend gehalten wurde, und 7,5 % bzw. 8,1 % für Patienten, die orale Behandlungsschemata bzw. eine Insulintherapie mit oder ohne Kombinationspartner erhielten. Die Autoren der Studie folgerten, dass die Mehrheit der Patienten unter einer Insulintherapie und ein immer noch erheblicher Teil der Patienten, die orale Antidiabetika erhielten, trotz Behandlung schlecht eingestellt waren.

Für insgesamt 218 randomisierte klinische Studien wurde 2012 eine Metaanalyse veröffentlicht, die die Häufigkeit einer Zielerreichung unter Berücksichtigung der jeweiligen medikamentösen Therapie ermittelte. Dabei wurde unterschieden, ob das Medikament in den untersuchten Studien entweder als erste pharmakologische Maßnahme eingesetzt oder einer bereits bestehenden Therapie hinzugefügt worden war. Die Anteile der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $< 7$  % erreicht hatten, lag zwischen 25,9 % (für  $\alpha$ -Glukosidasehemmer) und 63,2 % (für Exenatide einmal wöchentlich). Es ist hervorzuheben, dass in 24 Behandlungsgruppen, in denen ein Sulfonylharnstoff eingesetzt worden waren, weniger als die Hälfte - durchschnittlich 48,2 % - der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert  $< 7$  % erreichten (82).

Die dargestellten Ergebnisse zeigen u. a., dass normnahe, den Empfehlungen entsprechende HbA<sub>1c</sub>-Werte mit Sulfonylharnstoffen nur schwer zu erreichen sind, und therapeutische Zielwerte daher mit Blick auf das Hypoglykämierisiko der Sulfonylharnstoff-Therapie vorausschauend höher gewählt werden. Sie zeigen auch, dass ein erheblicher Teil der Patienten mit T2DM HbA<sub>1c</sub>-Werte > 7 % und vielfach auch > 8 % aufweist. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass das antihyperglykämische Potenzial der verfügbaren Therapieoptionen, insbesondere auch der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien wie Sulfonylharnstoffe, wegen der Risiken für Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme nur unzureichend ausgeschöpft werden kann. Hinzu kommt, dass die immanente Progredienz der Erkrankung meist eine fortgesetzte Therapieeskalation fordert, während gleichzeitig die Wirksamkeit der Antidiabetika, insbesondere der Sulfonylharnstoffe, im Lauf der Behandlung nachlässt (83). Im Unterschied zu Sulfonylharnstoffen, die über eine glukoseunabhängige Stimulation der Insulinsekretion zur Erschöpfung der  $\beta$ -Zellen beitragen und oft schon nach wenigen Monaten in ihrer antihyperglykämischen Wirkung nachlassen, regulieren GLP-1-Rezeptoragonisten die Glukosehomöostase über verschiedene Wirkmechanismen, die nur bei erhöhten Blutglukosewerten greifen.

Anders als die als „zweckmäßig“ definierte Ergänzung der Erstlinientherapie Metformin mit einem Sulfonylharnstoff ermöglicht Dulaglutid als Kombinationspartner für Metformin daher eine normnahe glykämische Einstellung, die aufgrund der blutglukoseabhängigen Wirkweise mit einem nur geringen Hypoglykämierisiko und der Möglichkeit einer Gewichtsreduktion verbunden ist.

## Verringerung des Hypoglykämierisikos

Insbesondere mit den klassischen, insulinotropen Antidiabetika, Substanzen, die für die frühe Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurden, kann das Ziel einer ausreichenden, dauerhaften Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte oft nicht bei einer gleichzeitig nur geringen Rate hypoglykämischer und gewichtssteigernder unerwünschter Effekte erreicht werden. Auf der Basis dieser Problematik bzw. dieses „Therapiezielkonflikts“ (wie weiter oben beschrieben) ergibt sich ein ausgeprägter Bedarf für Therapieoptionen, die eine nachhaltige, normnahe glykämische Kontrolle ohne bzw. mit möglichst geringer Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien ermöglichen.

Wie zuvor beschrieben, stellen iatrogene Hypoglykämien ein erhebliches Risiko für den Patienten mit Diabetes mellitus dar, womit zudem die kardiovaskuläre Prognose verschlechtert werden kann (1). Dies gilt auch für die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff, für die neben dem bekannten Hypoglykämierisiko ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko diskutiert wird (84). Den heute vorliegenden Erkenntnissen zur Bedeutung des Hypoglykämierisikos trugen bisherige Nutzenbewertungen dadurch Rechnung, dass die Reduktion der Hypoglykämierate als Basis für einen medizinischen Zusatznutzen anerkannt wurde. So wurde vom IQWiG z. B. in der Nutzenbewertung von Sitagliptin für die Kombinationstherapie Sitagliptin mit Metformin bei den Endpunkten bestätigte symptomatische Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen medizinischen Zusatznutzen gesehen (85), was vom G-BA in der Gesamtschau der Daten mit einem geringen medizinischen Zusatznutzen bestätigt wurde (86). Für die Wirkstoffkombination Saxagliptin mit Metformin gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff sah der G-BA einen geringen medizinischen Zusatznutzen in der Zweifachtherapie (87).

## Folgeerkrankungen

Patienten mit T2DM haben oft zahlreiche Begleiterkrankungen bzw. akute und chronische Komplikationen, die mit der Erkrankung selbst oder der Therapie in Zusammenhang stehen. Neben iatrogenen Hypoglykämien und verschiedenen oft assoziierten Störungen des metabolischen Formenkreises mit Übergewicht/Adipositas, Bluthochdruck und Dyslipoproteinämie beeinträchtigen vor allem die diabetesassoziierten Folgeerkrankungen die Lebensqualität der Betroffenen (88, 89). Diese Beeinträchtigung korreliert mit der Qualität der glykämischen Kontrolle und ist bei schlechter Blutzuckereinstellung ausgeprägter als bei gut eingestellten Patienten. Eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle verspricht also nicht nur eine Reduktion von Folgeerkrankungen für die Gesamtheit, sondern außerdem eine verbesserte Lebensqualität für den einzelnen Patienten (88). Wesentliche Bedingung ist jedoch, dass die Häufigkeit von Hypoglykämien, vor allem von nächtlichen und schweren Hypoglykämien, begrenzt werden kann (90).

## **Gewichtsentwicklung und Lebensqualität**

Ein weiterer wichtiger Faktor in Zusammenhang mit einer antidiabetischen Therapie und ihrem Erfolg ist neben der ausreichenden glykämischen Kontrolle und der Vermeidung von Hypoglykämien die Gewichtsentwicklung unter der Behandlung. Bei übergewichtigen Patienten mit T2DM kann sich eine Gewichtsreduktion positiv auf die glykämische Kontrolle, aber auch auf die physische Aktivität und die Lebensqualität auswirken. Dazu kann auch eine signifikante Reduktion von milden oder stärkeren Symptomen einer Depression (BDI-Werte  $\geq 10$ ) ( $p = 0,0145$ ) zählen (91). Im deutschen Versorgungskontext wird bei Patienten mit einem BMI von  $\geq 27$ - $< 35$  kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsreduktion von  $\geq 5$  % und für Patienten mit einem BMI im Bereich der Adipositas von  $\geq 10$  % als Therapieziel angesehen.

Um das übergeordnete Therapieziel, nämlich die möglichst weitgehende Vermeidung von diabetesbedingten Folgeerkrankungen, im Auge zu behalten, muss daher von einem nach wie vor bestehenden therapeutischen Bedarf im Hinblick auf das Erreichen von kombinierten Therapiezielen ausgegangen werden. Diese müssen daher neben einer normnahen glykämischen Einstellung auch die Vermeidung von Hypoglykämien und eine weitere Gewichtszunahme oder besser noch eine Gewichtsreduktion umfassen. Damit sollte eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei guter HbA<sub>1c</sub>-Senkung in erster Linie der Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme dienen.

## **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dulaglutid aus Sicht von Arzt und Patient - Zusammenfassung**

Mit Dulaglutid als einem Mitglied der Wirkstoffklasse der GLP-1-Rezeptoragonisten (16), lässt sich das therapeutische Angebot für die Patienten mit T2DM erweitern und wesentliche Aspekte des therapeutischen Bedarfs abdecken:

- Dulaglutid imitiert Regulationsprozesse der Glukosehomöostase, sodass auf verschiedenen pathophysiologischen Ebenen der Erkrankung eingegriffen wird (siehe Modul 2)
- Dulaglutid verfügt über ein geringes intrinsisches Hypoglykämierisiko
- Dulaglutid vermittelt positive Effekte auf die Gewichtsentwicklung im Sinne der Vermeidung einer Gewichtszunahme oder evtl. auch einer Gewichtsreduktion.
- Die Therapie mit Dulaglutid ermöglicht eine flexible Integration der Therapie in den Alltag

Zusätzlich bestehen für die Wirkstoffklasse Hinweise, dass die im Tierversuch beobachtete Erhaltung von Zahl und Funktion der Betazellen auch im Rahmen der Diabetestherapie relevant sein könnte. In klinischen Untersuchungen zur Insulinresistenz, die im Rahmen des Studienprogramms von Dulaglutid durchgeführt wurden, zeigte sich eine verbesserte Funktion der Betazellen, die über die Dauer der längsten Studie erhalten blieb (92, 93).

Der Anspruch einer modernen antidiabetischen Therapie geht aber über die individuelle glykämische Kontrolle hinaus. Basierend auf den Empfehlungen der NVL (1) und auch internationaler Diabetesgesellschaften ist das Erreichen von HbA<sub>1c</sub>-Werten in einem therapeutischen Zielbereich ein wesentliches Erfolgskriterium einer Therapie. Darüber hinaus wird von einer antidiabetischen Therapie auch erwartet, dass sie auch die Rate an Hypoglykämien niedrig hält bzw. ganz vermeidet und nicht zu einer Gewichtszunahme führt (1).

Als GLP-1-Rezeptoragonist zeigte Dulaglutid in den Studien des Zulassungsprogramms signifikante Verbesserungen der glykämischen Kontrolle gemessen am HbA<sub>1c</sub> im Vergleich zu verschiedenen aktiven Vergleichssubstanzen einschließlich Insulin glargin (93-95). Unter der Behandlung mit Dulaglutid war der Anteil der Patienten, die HbA<sub>1c</sub>-Werte unterhalb empfohlener Zielwerte ( $< 7\%$  bzw.  $\leq 6,5\%$ ) erreichten, höher als mit den meisten Vergleichstherapeutika.

Basierend auf dem Wirkmechanismus der GLP-1-Rezeptoragonisten tritt eine glukosesenkende Wirkung auch bei Dulaglutid nur dann ein, wenn erhöhte Glukosespiegel vorliegen, sodass das intrinsische Hypoglykämierisiko als gering eingestuft wird. Dies spiegelt sich auch in niedrigen Hypoglykämieraten für die Monotherapie bzw. bestimmte Kombinationstherapien wider (92).

Eine weitere Gewichtszunahme während einer antidiabetischen Therapie oder gar durch die Behandlung sollte unbedingt vermieden werden, nicht zuletzt, weil diese auch die glykämische Kontrolle wieder kompromittieren kann. Besonders unter der Behandlung mit insulinotropen Substanzen wie Sulfonylharnstoffen ist das Risiko für eine Gewichtszunahme erhöht. Insgesamt zeigte sich im Zulassungsprogramm unter der Therapie mit Dulaglutid meist eine mittlere Gewichtsreduktion oder ein gewichtsneutraler Effekt. Unter der als zweckmäßig definierten Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff war im Mittel eine Gewichtszunahme zu verzeichnen.

Kombinierte Therapieziele, die auf den Empfehlungen einer guten glykämischen Kontrolle, Vermeidung von Hypoglykämien und von Gewichtszunahme basieren (1), konnten mit Dulaglutid häufiger erreicht werden als z. B. mit Insulin glargin. Insbesondere erreichten größere Anteile von Patienten HbA<sub>1c</sub>-Werte unterhalb der definierten Zielwerte, ohne dass nächtliche oder schwere Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme auftraten. Die unter der Therapie mit einem Sulfonylharnstoff theoretisch erreichbare HbA<sub>1c</sub>-Senkung wird oft von einer erhöhten Rate an Hypoglykämien bzw. einer Gewichtszunahme begleitet, so dass die antidiabetische Wirksamkeit wegen dieser Nebeneffekte bzw. der Angst davor nicht ausgeschöpft wird. In der Kombination von einmal wöchentlich Dulaglutid mit Metformin ließ sich eine bessere HbA<sub>1c</sub>-Senkung erreichen als unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin. Dies spiegelte sich auch in den höheren Anteilen von Patienten wider, die HbA<sub>1c</sub>-Werte in einem Bereich  $< 7\%$  und  $\leq 6,5\%$  erreichten. Die gute HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter Dulaglutid war außerdem verbunden mit einer mittleren Reduktion des Körpergewichtes und mit einem geringeren Anteil von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, während die Patienten unter der zVT im Mittel an Gewicht zunahmen (Modul 4B).

Je komplexer eine antidiabetische Therapie im Hinblick auf die Medikamentenapplikation bzw. die Notwendigkeit von Blutglukosekontrollen ist, umso weniger gut lässt sich die Behandlung in den Alltag integrieren und umso mehr wird die Lebensqualität der Patienten beeinflusst. Die Abhängigkeit der Medikamenteneinnahme von bestimmten Mahlzeiten und die Notwendigkeit, regelmäßig Mahlzeiten zu sich zu nehmen, um z. B. Hypoglykämien zu vermeiden, reduziert die Flexibilität der Betroffenen, aber auch des betreuenden Umfeldes. Auch die Notwendigkeit einer Abstimmung von körperlicher Aktivität mit einer antidiabetischen Therapie bzw. die Berücksichtigung von Situationen, die die Insulinsensitivität verbessern, oder von bestimmten Komedikationen, erhöht ihre Komplexität.

Mit Dulaglutid steht somit ein Kombinationspartner für die Erstlinientherapie Metformin zur Verfügung, mit dem sich die antidiabetische Therapie bei nur einmal wöchentlicher Injektion flexibel in den Alltag integrieren lässt. In einer solchen dualen Kombinationstherapie zur verbesserten glykämischen Kontrolle bei gleichzeitig geringem intrinsischen Hypoglykämierisiko kann Dulaglutid einen bedeutenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs aus der Sicht von Patienten und behandelnden Ärzten leisten.

### 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.*

Die Angaben zu der Prävalenz und Inzidenz erfolgen auf der Grundlage entsprechender Angaben in der Nutzenbewertung von Linagliptin (96) sowie von Dapagliflozin, die in den Tragenden Gründen zu den jeweiligen Beschlüssen des G-BA (97) als valide anerkannt worden sind.

#### **Prävalenz**

T2DM gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen mit weltweit wachsender Prävalenz und Inzidenz. Die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes mellitus hat sich in den letzten drei Jahrzehnten weltweit mehr als verdoppelt, wobei diese Entwicklung weitestgehend durch die Zunahme des T2DM reflektiert wird. In Deutschland werden epidemiologische Daten zum T2DM nicht systematisch erhoben.

Auch in Deutschland nimmt die Zahl der Erkrankten seit Jahrzehnten kontinuierlich zu. Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des T2DM ist für die meisten Länder in Europa, so auch für Deutschland, daher trotz der Bedeutung der Erkrankung begrenzt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb die Patientenzahlen innerhalb der bisherigen Frühen Nutzendossiers innerhalb der Indikation entsprechend differieren (Tabelle 3-1 - Tabelle 3-5). Die Angaben sind daher mit Unsicherheiten behaftet und können lediglich geschätzt werden.

Tabelle 3-1: Datenquellen für die Prävalenz des T2DM 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“ (98)	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 (99)	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 (100)				Prävalenz von T2DM: 14,7 %	ja
GEMCAS-Studie (101)	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 Glukosetoleranz test: 15,7 %	nein
KORA-Studie (102)	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 Glukosetoleranz test: 40 % der Studienpopulation im Alter zwischen 55-75 Jahre	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Unterscheidung zwischen T1DM und T2DM
KORA 4F-Studie (103)	1.653 Teilnehmer aus der Region Augsburg im Alter von 35 bis 59 Jahre	Teilnehmer der Studie „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“	Prävalenz des DM in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz von T2DM oder Glukosetoleranztest: 16 % der Studienpopulation im Alter zwischen 35-59 Jahre	nein
DEGS 2012 RKI8 (104)	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
Köster I et al. 2014 (105)	260 932 GKV-Versicherte	Versorgungsdatenanalyse der AOK Hessen/KV Hessen	Prävalenz des DM im Datenbestand	Prävalenz 11,9 %	nein
DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DM: Diabetes mellitus; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; KI: Konfidenzintervall; KORA: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; RKI: Robert Koch-Institut, T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2 Quelle Modul 3 A Nutzendossier von Empaglifozin gem. §35a SGB V (106)					

Die folgenden Angaben beziehen sich auf den *Diabetes-Atlas* der *International Diabetes Federation* (IDF) der vierten Edition aus dem Jahr 2011. In der Folge wird auf die sechste Edition aus Jahr 2014 Bezug genommen (2). Auf dieser Datengrundlage ist für das 2013 von einer Prävalenz von 12,0 % in der Population von 20-79 Jahre auszugehen, was etwa 7,5 Millionen Patienten, die eine Behandlung erhalten, entspricht (Tabelle 3-2). Der typische Patient ist älter als 60 Jahre; so macht die Altersgruppe von 60-79 Jahre etwa 60 % der Gesamtpopulation aus Tabelle 3-3. Die IDF gehen dabei von einer hohen Dunkelziffer unerkannter und unbehandelter Individuen mit T2DM aus und beziffert diese mit etwa 2,7 Millionen. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen. Bis 2035 ist mit einem Anstieg auf 14,1 % bzw. 8,1 Millionen Patienten auszugehen. Besonders deutlich ist der Anstieg in der zahlenmäßig größten Kohorte der älteren Patienten. So beziffert der Diabetes Atlas der IDF eine Zunahme der prävalenten Fälle um 1,2 Millionen für das Jahr 2035 im Vergleich zu 2013 Tabelle 3-3. Diese Daten decken sich mit denen anderer Quellen. Anhand eines epidemiologischen Modells gehen Brinks *et al.* (2012) (107) von einem Anstieg der Patientenzahlen in der Altersklasse der 55-74 Jährigen bis 2040 um 1,5 Millionen im Vergleich zu 2012 aus.

Tabelle 3-2: Prävalenz des T2DM in der Altersgruppe 20-79 Jahre

Jahr	Prävalenz	Anzahl Individuen	Prävalente Fälle Gesamt in Tausend	Prävalente Fälle Männer in Tausend (Anteil an Gesamt)	Prävalente Fälle Frauen in Tausend (Anteil an Gesamt)
2013	11,95 %	63.281,33	7.559,77	3.772,12 (49,9 %)	3.787,65 (50,9 %)
2035	14,13 %	57.376,79	8.109,48	4.248,98 (52,4 %)	3.860,50 (47,6 %)

Quelle: Diabetes Atlas der IDF (International Diabetes Federation) 6. Edition (2)

Tabelle 3-3: Prävalenz des T2DM - Altersverteilung

Jahr	Prävalente Fälle Gesamt in Tausend	Prävalente Fälle 20-39 Jahre in Tausend (Anteil an Gesamt)	Prävalente Fälle 40-59 Jahre in Tausend (Anteil an Gesamt)	Prävalente Fälle 60-79 Jahre in Tausend (Anteil an Gesamt)
2013	7.559,77	606,63 (8,02 %)	2.330,36 (30,83 %)	4.622,79 (61,15 %)
2035	8.109,48	490,06 (6,04 %)	1.817,78 (22,42 %)	5.801,65 (71,54 %)

Quelle: Diabetes Atlas der IDF (International Diabetes Federation) 6. Edition (2)

Eine geschlechtsspezifische Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus nach Altersgruppen wurde in der DETECT Studie untersucht (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM nach Alter und Geschlecht

Alter in Jahren	Gesamt (N=55.518)		Männer (N=22.679)		Frauen (N=32.839)	
	N	%	N	%	N	%
18-24	7	0,2	2	0,1	5	0,2
25-29	10	0,4	3	0,4	7	0,5
30-34	26	0,9	8	0,8	18	1
35-39	77	1,1	32	1,9	45	1,6
40-44	168	3,5	86	4,8	82	2,7
45-49	317	6,6	181	9,4	136	4,8
50-54	576	11,5	321	15,2	255	8,8
55-59	682	15,6	365	19,4	317	12,8
60-64	1.315	20,2	695	23,3	620	17,6
65-69	1.685	25,2	889	29,2	796	21,7
70-74	1.457	28	696	30,6	761	26
>75	1.868	27,9	712	28,7	1.156	27,5
<b>Gesamt</b>	<b>8.188</b>		<b>3.990</b>		<b>4.198</b>	

% gewichtet nach der regionalen Verteilung der Ärzte im Bundesgebiet (Originaldaten);; Quelle: DETECT Studie aus Linagliptin Nutzenbewertung (108)

Es ist ein Anstieg der Häufigkeit von T2DM mit zunehmendem Alter erkennbar. So beträgt die Prävalenz bei der Gruppe der 30-34 Jährigen knapp 1 %, bei Patienten ab 75 Jahre hingegen 27,9 %. Die höchste Prävalenz erhielt man mit 28 % in der Altersgruppe zwischen 70 und 74 Jahre (108).

### Inzidenz

Im Gegensatz zu Prävalenzdaten liegen Informationen zur Inzidenz von T2DM in einem geringeren Umfang und nicht mit derselben Aktualität vor. KORA-Studie (102) (Tabelle 3-5) untersuchte die Häufigkeit neu auftretender T2DM-Fälle in einer Kohorte mit einem Lebensalter zwischen 55 und 74 Jahren im Raum Augsburg. Während des siebenjährigen *Follow up*-Zeitraums erkrankten 10,5 % der Probanden neu an einem T2DM. Dies entspricht einer standardisierten Inzidenzrate auf die Bundesrepublik von 15,5 pro 1.000 Personenjahre (Männer: 20,2; Frauen: 11,3). Dies bedeutet, dass schätzungsweise 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der Bevölkerungsgruppe von 55 und 74 Jahren auftreten.

Tabelle 3-5: Inzidenz des T2DM

Autor	Beschreibung	Inzidenz
Rathmann <i>et al.</i> 2009 (102)	KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg. Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des T2DM. Erhebungszeitraum: 1999-2001 Follow-up: 2006-2008 N=2.656 Alter: 55-74 Jahre	T2DM: 15,5 Fälle von 1.000 Personen pro Jahr

KORA = Cooperative Health Research in the Region of Augsburg

*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.*

Bezogen auf die Vorausberechnung des *Diabetes-Atlas* der *International Diabetes Federation* (IDF) (2014) (2) (Tabelle 3-2) ist zwischen 2013 bis 2035 in der Altersgruppe der 20 bis 79-Jährigen mit einem Anstieg der Prävalenz von 11,95 % auf 14,13 % zu rechnen, was bei Annahme einer linearen Entwicklung einem jährlichen Anstieg um 0,01 % entspricht. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass für Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und abgeleitet hiervon, der Inzidenz, zu rechnen ist.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-6: 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)
Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Metformin	730.300	634.600

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Das im Rahmen dieses Moduls relevante Anwendungsgebiet entspricht einem der Anwendungsgebiete für die Saxagliptin zugelassen ist. Der für das Inverkehrbringen von Saxagliptin verantwortliche pharmazeutische Unternehmer hat beim G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingereicht (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-050). Das Verfahren ist abgeschlossen. Daher wird bei der Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf das Modul 3C der Nutzenbewertung von Saxagliptin (109) und den dazugehörigen Beschluss des G-BA, veröffentlicht im Bundesanzeiger, Bezug genommen (110).

Der G-BA geht ohne Angabe der Unsicherheit von 634.600 GKV-Patienten aus (110). Die Angabe zu der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie die nachfolgenden darauf aufbauenden Berechnungen erfolgen daher ohne Angabe der Unsicherheit.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt bezugnehmend auf die vom G-BA angenommene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Der G-BA bezieht sich hierbei auf die Angaben im Modul 3C der Nutzenbewertung von Saxagliptin (109) des verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers. Dieser schätzt die Zielpopulation auf 596.934 Patienten in der GKV und beruft sich auf ein entsprechendes nicht öffentlich verfügbares Protokoll des Beratungsgesprächs mit dem G-BA.

Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2012 mit 69,7 Mio. Versicherten angegeben ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2013Bund\\_Juli\\_2013.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf)). Nach dem aktuellen *Zensus 2011* betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im Mai 2011 80,2 Mio. Einwohner ([https://ergebnisse.zensus2011.de/#StaticContent:00,BEG\\_4\\_1\\_0,m,table](https://ergebnisse.zensus2011.de/#StaticContent:00,BEG_4_1_0,m,table)). Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 69,7 Mio./80,2 Mio. = 86,9 %.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit Metformin	gesamte Patientenpopulation	gering	634.600

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Dulaglutid im Anwendungsgebiet für die gesamte Patientenpopulation vor. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutischer bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-6). Es wird daher auf die dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 verwendet und zitiert werden, verwiesen.

### 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.*

Die Informationsbeschaffung zu den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 (Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf der Erkrankung, Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland) erfolgte auf Grundlage einer orientierenden Literaturrecherche und unter Rückgriff auf Literatur, über die Lilly Deutschland verfügt.

Die Angaben zu den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 beziehen sich auf das Modul 3C des Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin sowie dem dazugehörigen Beschluss des G-BA, veröffentlicht im Bundesanzeiger (110).

### 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. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 2013.
2. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 2013.
3. Kellerer M, Häring H-U.; Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring H-U.; Gallwitz, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, K. H.; Mehnert, H., editor. Diabetologie in Klinik und Praxis 2011. p. 73-5.
4. Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E. Nephropathie bei Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel. 2013;8(S2):119-22.
5. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. Diabetologie und Stoffwechsel. 2013;8(S2):108-18.
6. Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. Diabetologie und Stoffwechsel. 2013;8(2):123-7.
7. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom. Diabetologie und Stoffwechsel. 2013;8(S2).
8. Jin W, Patti ME. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Clin Sci (Lond). 2009;116(2):99-111.
9. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9922):1068-83.
10. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Diabetologie. Praxisempfehlungen DDG/DGIM Therapie des Typ-2-Diabetes 2013. p. 93-105.
11. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
12. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J Clin Invest. 1967;46(12):1954-62.

13. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):492-8.
14. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-57.
15. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(10):3434-8.
16. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368(9548):1696-705.
17. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes.* 2007;56(8):1951-9.
18. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes.* 1995;44(9):1126-31.
19. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes care.* 2009;32:84-90.
20. von Lengerke T, Hagenmeyer EG, Gothe H, Schiffhorst G, Happich M, Haussler B. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(8):496-504.
21. Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2005;16(8):465-72.
22. Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013. Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. 2013.
23. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15(7):815-9.
24. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(2):251-8.

25. Behrens M, Dörr R, Eckert S, Stratmann B, Tschöpe D. Diabetes mellitus und Herz. Diabetologie und Stoffwechsel. 2013(2):128-32.
26. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004;141(6):421-31.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
28. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405-12.
29. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2560-72.
30. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2545-59.
31. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009;360(2):129-39.
32. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2009;151(6):394-403.
33. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2009;373(9677):1765-72.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008;359(15):1577-89.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 7 der Neunten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (9. RSA-ÄndV) vom 18. Februar 2004. 2004.
36. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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*. 2012;35(6):1364-79.
37. International Diabetes Federation (IDF). *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 2012.
38. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S4-S10.
39. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999;42(8):926-31.
40. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR. HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2006;29(4):877-82.
41. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):821-6.
42. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413-20.
43. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(2):233-40.
44. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(16):1910-6.
45. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2643-53.

46. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):1035-6.
47. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:16-24.
48. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64(8):1121-9.
49. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*. 2005;6(3):197-202.
50. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:66.
51. American Diabetes Association. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. 2005.
52. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2010.
53. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2948-61.
54. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901.
55. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
56. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1913-9.
57. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72.

58. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-47.
59. Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013. 2013.
60. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*. 2005;21(9):1477-83.
61. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 2012.
62. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(2):160-6.
63. Vijan S. Diabetes: treating hypertension. *Clin Evid (Online)*. 2014;2014.
64. Van Gaal LF, Mertens IL, Ballaux D. What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? 2005.
65. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*. 2008;62(9):1391-6.
66. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2014;370(3):233-44.
67. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Archives of internal medicine*. 1987;147(10):1749-53.
68. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
69. Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, Reusser ME, Morris CD, Hatton DC, et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2150-8.
70. American College of Cardiology/American Heart Association. *Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*. 2013.
71. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):1-11.

72. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S5-13.
73. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33(2):240-5.
74. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-7.
75. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(5):682-9.
76. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current medical research and opinion*. 2013;29(10):1275-86.
77. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2012.
78. Berthold HKG-B, I.; Bestehorn, K.; Böhm, M.; Krone, W.;. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes in Germany. 2007.
79. Schütt M, Kern W, Zimmermann A, Busch P, Kerner W, Voll A, et al. Association of antidiabetic therapies to glycemic control and to body weight in type 2 diabetes: a German multicenter analysis on 9294 patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):490-5.
80. Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:25-32.
81. Liebl A, Mata M, Eschwege E, Board ODEA. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(7):S23-8.
82. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. 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 Obes Metab*. 2012;14(3):228-33.

83. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(4):297-303.
84. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pflutzner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2013;10(4):302-14.
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Sitagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2013.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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*. 2013.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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*. 2013.
88. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(3):205-18.
89. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1749-53.
90. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Bogelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes*. 2014;38(1):45-52.
91. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K, et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Archives of internal medicine*. 2009;169(2):163-71.
92. Eli Lilly Nederland B.V. *Fachinformation Trulicity*. 2014.
93. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-58.

94. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes care*. 2014;37:2159-67.
95. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes care*. 2014;37:2168-76.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Linagliptin. 2012.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Dapagliflozin. 2013.
98. Robert Koch Insitut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. 2009.
99. Wittchen H-UP, L.; Eichler, T.; Klotsche, J.; Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf- Erkrankungen: DETECT — eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.
100. Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Bohler S, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;117(1):6-14.
101. Moebus SH, J.; Bramlage, P.; Lösch, C.; Hauner, H.; Wasem, J.; Jöckel, K.-H.; Regional Differences in the Prevalence of the Metabolic Syndrome in Primary Care Practices in Germany. 2008.
102. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. 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 : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(12):1212-9.
103. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(3):360-2.

104. Kurth B-M. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). 2012.
105. Köster IH, E.; Schubert, I.; Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, Direct Per-capita Costs of Managing Hyperglycaemia and Diabetes Complications in 2010 Compared to 2001. 2014.
106. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Empagliflozin. 2014.
107. Brinks R, Tamayo T, Kowall B, Rathmann W. Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. Eur J Epidemiol. 2012;27(10):791-7.
108. Boehringer Ingelheim International GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Linagliptin. 2011.
109. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2013.

### 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, so dass 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 Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid	gesamte Patienten- population im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	730-1.095	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Glibenclamid oder	gesamte Patienten- population im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1-2x täglich	365-730	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	730-1.095	365
<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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weswegen eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist. Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr sind dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Vildagliptin veröffentlicht im Bundesanzeiger (1), entnommen.

Die in der Fachinformation von Trulicity® empfohlene Dosis von Dulaglutid im Anwendungsgebiet beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden (2). Es ist somit davon auszugehen, dass 1,5 mg Dulaglutid für den größten Teil der Patienten angewendet wird, so dass die Berechnung der Kosten auf dieser Grundlage erfolgt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52
Metformin		kontinuierlich, 1-3x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Glibenclamid oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	kontinuierlich, 1-2x täglich	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365
Metformin		kontinuierlich, 2-3x täglich	365
<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 3-10 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 zugrundeliegende 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dulaglutid	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	365	1,5 mg	365 DDD (entspricht 78 mg)
Metformin		365	1-3 g	183-547,5 DDD (entspricht 365-1.095 g)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Glibenclamid* oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	365	3,5 mg	127,5 DDD (entspricht 1.278 mg)
Glimepirid		365	1-6 mg	183-1.095 DDD (entspricht 365-2.190 mg)
Metformin		365	1-3 g	183-547,5 DDD (entspricht 365-1.095 g)

\* für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75-10,5 mg (Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin veröffentlicht im Bundesanzeiger (1))

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).*

#### **Angaben zu Daily Defined Doses (DDD)**

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (*Daily Defined Dosis*, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2014 angeführt sowie auf den Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wird die vom *Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information* (DIMDI) veröffentlichte amtliche deutsche Fassung zugrunde gelegt (3). Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen und entsprechen den dort empfohlenen Tagesdosierungen (4-6).

Die in der Fachinformation von Trulicity® empfohlene Dosis von Dulaglutid im Anwendungsgebiet beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden (2). Es ist somit davon auszugehen, dass 1,5 mg Dulaglutid für den größten Teil der Patienten angewendet wird, so dass die Berechnung der Kosten auf dieser Grundlage erfolgt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Metformin werden gem. Fachinformation (5) 1.000-3.000 mg verwendet. Diese Vorgehensweise erfolgt analog zur Methodik wie sie der G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu Linagliptin vom 29. März 2012 dargelegt hat (7). Als Verbrauch pro Gabe wird jeweils eine Tablette zugrunde gelegt. Die Angaben zu den DDD entstammen *Der Amtlichen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation und Tagesdosen* (3) (DDD Metformin: 2.000 mg, Glibenclamid 10 mg, Glimperid 2 mg).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient aus dem Verbrauch pro Gabe multipliziert mit 365. Die Ergebnisse werden sowohl in Milligramm bzw. Gramm als auch in DDD angegeben.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Dulaglutid	167,77 (Trulicity® Injektionslösung, 1,5 mg, 4 Fertigpens (je 0,5 mL) PZN 10921534)	157,32 [1,77*; 8,68****]
	481,31 (Trulicity® Injektionslösung, 1,5 mg, 12 Fertigpens (je 0,5 mL) PZN 10921557) <sup>§</sup>	453,50 [1,77*; 26,04****]
Metformin	16,31**** (METFORMIN Lich 1.000 mg Filmtabletten®, 1.000 mg, 180 Filmtabletten, PZN 5496431)	14,54 [1,77*, 18,78**]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Glibenclamid oder	14,52**** (Glibenclamid AL 3,5 Tabletten®, 3,5 mg, 180 Tabletten, PZN 5481406)	12,75 [1,77*, 14,93**]
Glimepirid 1 mg	16,29**** (Glimepirid Heumann 1 mg Tabletten®, 1 mg, 180 Tabletten, PZN 1696943)	14,52 [1,77*, 16,87**]
Glimepirid 6 mg	66,13**** (Glimepirid Heumann 6 mg Tabletten®, 6 mg, 180 Tabletten, PZN 1693761)	64,36 [1,77*, 82,53**]
Metformin	16,31**** (METFORMIN Lich 1.000 mg Filmtabletten®, 1.000 mg, 180 Filmtabletten, PZN 5496431)	14,54 [1,77*, 18,78**]

\* Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt), \*\* Festbetrag, \*\*\* Rabatt nach § 130a, \*\*\*\* ApoVK kleiner als Festbetrag, § Eintrag in die Lauer-Taxe erfolgt am 01.03.2015

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurde die Angaben in der Lauer-Taxe (Zugriff: 01.01.2015) verwendet. Der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) beträgt 1,77 Euro.

Es wurden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung verwendet: Existiert ein Festbetrag, wurde dieser verwendet, existierten zusätzlich noch Rabatte und sind diese in der Lauer-Taxe aufgeführt, wurden diese zusätzlich berücksichtigt.

### 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 3-12 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 3-12: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Nicht zutreffend.				
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Nicht zutreffend.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-14: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Nicht zutreffend.				
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Nicht zutreffend.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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, 3.3.4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: 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 <sup>a</sup>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dulaglutid*	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	2.045,16	1.297.858.536
Dulaglutid**		1.965,17	1.247.096.882
Metformin		29,48-88,45	18.708.008- 56.130.370
<b>Gesamt*</b>		2.074,64- 2.133,61	1.316.566.544- 1.353.988.906
<b>Gesamt**</b>		<b>1.994,65- 2.053,62</b>	<b>1.265.804.890- 1.303.227.252</b>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Glibenclamid oder	gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet	90,49	57.424.954
Glimepirid (1-6 mg)		29,44-130,51	18.682.624- 82.821.646
Metformin		29,48-88,45	18.708.008- 56.130.370
<b>Gesamt (Glibenclamid)</b>		119,97-178,94	<b>76.132.962- 113.555.324</b>
<b>Gesamt (Glimepirid)</b>		58,92-218,96	<b>37.390.632- 138.952.016</b>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, 3.2.4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

\* bezogen auf PZN 10921534, \*\* bezogen auf PZN 10921557

Grundlage für die Berechnung der *Jahrestherapiekosten pro Patient* sind die Angaben zu den *Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro* aus Tabelle 3-11.

Für Dulaglutid wurde der Preis je Fertigpen berechnet und mit der *Anzahl der Behandlungstage pro Jahr* (Tabelle 3-9) multipliziert.

Für Glibenclamid und Glimepirid wurde der Preis pro Tablette berechnet und mit der *Anzahl der Behandlungstage pro Jahr* (Tabelle 3-9) multipliziert.

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich aus den *Jahrestherapiekosten pro Patient* multipliziert mit der *Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation* (Tabelle 3-6)

### 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.*

Ausgangspunkt für die Berechnung der Versorgungsanteile sind die theoretisch maximale Höchstgrenze von 634.600 Patienten in der GKV (Tabelle 3-6) sowie die Verordnungshöchstquote für GLP-1-Rezeptoragonisten der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V für das Jahr 2015<sup>1</sup>. Dort wurde auf Bundesebene für GLP-1-Rezeptoragonisten eine Verordnungshöchstquote von 2,1 % festgelegt und damit der Wert des Vorjahres übernommen. Für die Berechnung der Versorgungsanteile wird jedoch der entsprechend der Einwohnerzahlen<sup>2</sup> gewichtete Mittelwert der KV-spezifischen Verordnungshöchstquoten von 2,4 % zugrunde gelegt. Die hier dargestellte durchschnittlich über die Länder gewichtete Verordnungsquote stellt damit das theoretisch höchste Verordnungsvolumen von Dulaglutid dar. Da aber noch weitere GLP-1-Rezeptoragonisten auf dem Markt verfügbar sind und nicht davon auszugehen ist, dass die Verordnungsquoten allein durch Dulaglutid vollständig ausgeschöpft werden, werden verschiedene Ausschöpfungsquoten dargestellt.

Tabelle 3-16: Versorgungshöchstquoten für GLP-1-Rezeptoragonisten für das Jahr 2015 gem. Rahmenvorgaben § 84 Abs. 7 SGB V

	Einwohnerzahl in Tausend*	Anteil an Gesamt	Verordnungshöchstquote**
Baden-Württemberg	10.631,28	13,2 %	2,0
Bayern	12.604,24	15,6 %	2,2
Berlin	3.421,83	4,2 %	2,2
Brandenburg	2.449,19	3,0 %	3,4
Bremen	657,39	0,8 %	1,1
Hamburg	1.746,34	2,2 %	2,5
Hessen	6.045,43	7,5 %	2,9
Mecklenburg-Vorpommern	1.596,51	2,0 %	3,9
Niedersachsen	7.790,56	9,6 %	2,2
Nordrhein-Westfalen	17.571,86	21,8 %	2,25***

<sup>1</sup> [http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben\\_Arzneimittel.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf) (Zugriff 01.01.2015)

<sup>2</sup> [http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de\\_jb01\\_jahrtab1.asp](http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_jb01_jahrtab1.asp) (Zugriff 01.01.2015)

	Einwohnerzahl in Tausend*	Anteil an Gesamt	Verordnungshöchstquote**
Rheinland-Pfalz	3.994,37	4,9 %	2,7
Saarland	990,72	1,2 %	2,0
Sachsen	4.046,39	5,0 %	3,4
Sachsen-Anhalt	2.244,58	2,8 %	2,9
Schleswig-Holstein	2.815,96	3,5 %	2,0
Thüringen	2.160,84	2,7 %	3,2
<b>Gesamt</b>	<b>80.767,49</b>	<b>100,0 %</b>	<b>2,43</b>

Quelle: \* [http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de\\_jb01\\_jahrtab1.asp](http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_jb01_jahrtab1.asp) (Zugriff 01.01.2015),

\*\*[http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben\\_Arzneimittel.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel.pdf) (Zugriff 01.01.2015), \*\*\* Mittelwert der Verordnungshöchstquoten der KVen Nordrhein und Westfalen-Lippe

Es ist demnach von einer realistischen Zielpopulation von 3.808 bis 15.230 Patienten für Dulaglutid im Anwendungsgebiet auszugehen (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-17: Zielpopulation unter Berücksichtigung der Verordnungshöchstquote gem. der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V

	Versorgungsanteil*			
	0,6 % (25 % der Verordnungshöchst- quote)	1,2 % (50 % der Verordnungshöchst- quote)	1,8 % (75 % der Verordnungshöchst- quote)	2,4 % (entspricht der Verordnungshöchst- quote)
Zielpopulation	3.808	7.615	11.423	15.230

\* Bezogen auf 2,4 % bevölkerungsgewichteten durchschnittlichen Verordnungshöchstquote der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V für das Jahr 2015

*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.*

In Abhängigkeit von der Höhe des angenommenen Versorgungsanteils sowie der Spannen der Minimal- bzw. Maximalverbräuche ergeben sich Jahrestherapiekosten zulasten der GKV für Dulaglutid im Anwendungsgebiet (inklusive zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) von 7,9 bis 32,5 Millionen Euro bezogen auf die 4er-Packung bzw. 7,6 bis 31,2 Millionen Euro bezogen auf die 12er-Packung (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten GKV unter Berücksichtigung der Verordnungshöchstquote gem. der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten GKV ins-gesamt in Euro*			
	0,6 % (25 % der Verordnungshöchst- quote)	1,2 % (50 % der Verordnungshöchst- quote)	1,8 % (75 % der Verordnungshöchst- quote)	2,4 % (entspricht der Verordnungshöchst- quote)
Dulaglutid**	7.899.399- 8.123.933	15.798.799- 16.247.867	23.698.198- 24.371.800	31.597.597- 32.495.734
Dulaglutid***	7.594.829- 7.819.364	15.189.659- 15.638.727	22.784.488- 23.458.091	30.379.317- 31.277.454
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid)	456.798- 681.332	913.596- 1.362.664	1.370.393- 2.043.996	1.827.191- 2.725.328
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glimepirid)	224.344- 833.712	448.688- 1.667.424	673.031- 2.501.136	897.375- 3.334.848

\* Bezogen auf 2,4 % bevölkerungsgewichteten durchschnittlichen Verordnungshöchstquote der Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V für das Jahr 2015, \*\* bezogen auf PZN 10921534, \*\*\* bezogen auf PZN 10921557

### 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 Bestimmung der Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen (4-6).

Informationen zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen (4-6).

Angaben zu den Kosten und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind der Lauer-Taxe bzw. der gültigen Fassungen von SGB V 130 und SGB V 130a entnommen (Zugriff 02.01.2015).

Angaben für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen entnommen (4-6). Datengrundlage für die Kosten ist die Lauer-Taxe (Zugriff 02.01.2015).

Bei den Daten zur Größe der Zielpopulation wurde auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Saxagliptin Bezug genommen (1).

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2013.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity®. 2014.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2014.
4. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Glimepirid Aristo® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. 2013.
5. STADAPharm GmbH. Fachinformation Metformin STADA® 1000 mg. 2011.
6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten®. 2013.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Linagliptin. 2012.

### **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.*

Die nachfolgenden Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation sind der Fachinformation von Trulicity<sup>®</sup> (Stand der Information November 2014) (1) entnommen.

#### **Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer**

In der Fachinformation von Trulicity<sup>®</sup> werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer genannt.

#### **Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen**

Es sind keine speziellen Überwachungsmaßnahmen für die Behandlung mit Dulaglutid notwendig, die über die Maßnahmen für die chronische Erkrankung des T2DM und die Maßnahmen zur Überwachung mit bestimmten antidiabetischen Therapeutika hinausgehen.

#### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln**

Es sind in der Fachinformation von Trulicity<sup>®</sup> keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln aufgeführt.

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

##### *Dosierung*

Monotherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Kombinationstherapie:

Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Trulicity<sup>®</sup> zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit Sulfonylharnstoff oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu senken.

Die Anwendung von Trulicity<sup>®</sup> erfordert keine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des prandialem Insulins anzupassen.

#### *Ältere Patienten (>65 Jahre)*

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt, bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR [über CKD-EPI] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity<sup>®</sup> wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Trulicity® wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden. Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden. Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als drei Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als drei Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin angewendet werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage (72 Stunden) zurückliegt.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da diese Ereignisse, z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe zu einer Dehydrierung führen können, die wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen kann. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Akute Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.

### Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosis-Reduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden.

### Nicht untersuchte Patientengruppen

Es besteht nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

### Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der  $C_{\max}$ -Wert von Paracetamol um 36 % bzw. 50 % reduziert und der mediane  $t_{\max}$ -Wert verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im *Steady State*, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. AUC (0-12),  $C_{\max}$  oder  $t_{\max}$  von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### Atorvastatin

Eine gleichzeitige Verabreichung von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme auf bis zu 70 % beim  $C_{\max}$  und 21 % beim AUC von Atorvastatin und sein Hauptmetabolit *o*-Hydroxyatorvastatin. Diese Beobachtungen sind konsistent bei Dulaglutid-induzierter Verzögerung der Magenentleerung und werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Der mittlere  $t_{1/2}$ -Wert von Atorvastatin und *o*-Hydroxyatorvastatin war nach einer Gabe Dulaglutid um jeweils 17 % und 41 % erhöht, allerdings wurde es als klinisch nicht relevant eingestuft. Daher ist keine Dosisanpassung von Atorvastatin notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid verabreicht wird.

### Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im *Steady State* und zwei aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit ( $AUC_t$ ) und  $t_{\max}$  von Digoxin unverändert;  $C_{\max}$  war um bis zu 22 % reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im *Steady State* verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder  $C_{\max}$  des Lisinopriols. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril  $t_{\max}$  von etwa eine Stunde wurden an den Tagen drei und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen gegeben wurden, erhöhten sich AUC und  $C_{\max}$  von Metoprolol jeweils um 19 % und 32 %.  $t_{\max}$  von Metoprolol wurde um eine Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

### Warfarin

Nach Dulaglutid-Gabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S- und R-Warfarin sowie  $C_{\max}$  von R-Warfarin unverändert,  $C_{\max}$  von S-Warfarin nimmt um 22 % ab.  $AUC_{\text{INR}}$  reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale *Internal Normalised Ratio Response* ( $\text{INR}_{\max}$ ). Die *International Normalised Ratio Response* Zeit ( $t_{\text{INR}_{\max}}$ ) war um sechs Stunden verzögert, dies war konsistent mit den Verzögerungen für  $t_{\max}$  von etwa vier bzw. sechs Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

### Orale Kontrazeptiva

Die Gabe von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von  $C_{\max}$  in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von  $t_{\max}$  von zwei bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

### Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im *Steady State* stieg die Gesamtbioverfügbarkeit ( $AUC_t$ ) von Metformin um bis zu 15 % und  $C_{\max}$  reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich  $t_{\max}$  veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

### Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit zwei aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich  $AUC_{(0-t)}$  und  $C_{max}$  von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %  $t_{max}$  von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin. Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und  $C_{max}$  von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane  $t_{max}$  verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4-Inaktivierung. Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Dulaglutid-Behandlung keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität.

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

Trulicity® hat vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämie bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

### Überdosierung

Auswirkungen einer Überdosierung von Dulaglutid in klinischen Studien umfassten gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämie. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

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

Für diese Patienten gibt es keine 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.*

Für Trulicity<sup>®</sup> sind keine besonderen Anforderungen für das Inverkehrbringen benannt.

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

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.*

Für Trulicity<sup>®</sup> wurde kein Annex IV erstellt.

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

Für diese Patienten gibt es keine 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.

Die folgenden Angaben zu Trulicity® zur Risikominimierung entstammen der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und dem EPAR (2, 3).

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hypoglykämie	<p>Wortlaut der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><i>Hypoglykämie</i></p> <p>Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko haben. Das Hypoglykämie-Risiko kann durch eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins verringert werden.</p> <p>Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen</p> <p><i>Hypoglykämie</i> (nur 1,5 mg): (bei Kombination mit prandialem Insulin, Metformin† oder Metformin plus Glimepirid): Sehr häufig</p> <p><i>Hypoglykämie*</i> (bei Monotherapie oder bei Kombination mit Metformin plus Pioglitazon) häufig</p> <p><i>Hypoglykämie</i></p> <p>Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Pioglitazon gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 5,9 % bis 10,9 % und die Raten betragen 0,14 bis 0,62 Ereignisse/Patient und Jahr. Episoden einer schweren Hypoglykämie wurden nicht berichtet.</p> <p>Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit Sulfonylharnstoff (plus Metformin) gegeben wurde, betrug die Inzidenz von dokumentierter symptomatischer Hypoglykämie 39,0 % bzw. 40,3 % und die Raten betragen 1,67 bzw. 1,67 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 0 % bzw. 0,7 %, und die Raten betragen 0,00 bzw. 0,01 Ereignisse/Patient und Jahr.</p> <p>Wenn Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg in Kombination mit prandialem Insulin gegeben wurde, betragen die Inzidenzen 85,3 % bzw. 80,0 %, die Raten betragen 35,66 bzw. 31,06 Ereignisse/Patient und Jahr. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien betrug 2,4 % bzw. 3,4 %, und die Raten betragen 0,05 bzw. 0,06 Ereignisse/Patient und Jahr.</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Akute Pankreatitis	<p>Wortlaut der Fachinformation:</p> <p>Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><i>Akute Pankreatitis</i></p> <p>Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde akute Pankreatitis in Verbindung mit Dulaglutid berichtet (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Dulaglutid abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Dulaglutid-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Fehlen andere Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis, sind erhöhte Pankreasenzym-Werte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><i>Akute Pankreatitis</i></p> <p>Akute Pankreatitis: selten</p> <p>Die Inzidenz von akuter Pankreatitis in klinischen Studien der Phase 2 und 3 betrug 0,07 % für Dulaglutid im Vergleich zu 0,14 % für Placebo und 0,19 % für Vergleichspräparate mit oder ohne zusätzliche antidiabetische Basistherapie.</p> <p><i>Pankreasenzyme</i></p> <p>Eine Dulaglutid-Behandlung steht in Verbindung mit einem mittleren Anstieg der Pankreasenzyme (Lipase und/oder Pankreasamylase) von 11 % bis 21 % (siehe Abschnitt 4.4). In Abwesenheit von anderen Anzeichen und Symptomen einer akuten Pankreatitis sind Erhöhungen der Pankreasenzymwerte allein bezüglich einer akuten Pankreatitis nicht prädiktiv.</p>	keine
Gastrointestinale Ereignisse	<p>Wortlaut der Fachinformation:</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Der Einsatz von GLP-1 Rezeptor-Agonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da diese Ereignisse, z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe zu einer Dehydrierung führen können, die wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen kann. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: häufig und sehr häufig</p> <p>Gastrointestinale Nebenwirkungen</p> <p>Die über einen Zeitraum von bis zu 104 Wochen gesammelten Berichte der gastrointestinalen Nebenwirkungen von Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beinhalteten Übelkeit (12,9 % bzw. 21,2 %), Diarrhoe (10,7 % bzw. 13,7 %) und Erbrechen (6,9 % bzw. 11,5 %). Die Ereignisse waren typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant.</p> <p>In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab.</p>	
Überempfindlichkeit	<p>Wortlaut der Fachinformation:</p> <p>4.3 Kontraindikationen</p> <p>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Immunogenität</p> <p>In klinischen Studien war die Dulaglutid-Behandlung mit einer 1,6%igen Inzidenz von behandlungsbedingt auftretenden Anti-Dulaglutid Antikörpern verbunden. Dies deutet darauf hin, dass die strukturellen Veränderungen des GLP-1 sowie die modifizierten IgG4-Teile des Dulaglutid-Moleküls, zusammen mit der ausgeprägten Homologie zu nativem GLP-1 und nativem IgG4 das Risiko einer Immunantwort gegen Dulaglutid minimieren. Patienten mit Anti-Dulaglutid Antikörpern zeigten im allgemeinen niedrige Titer, und obwohl die Zahl der Patienten, die Anti-Dulaglutid Antikörper gebildet hatten, niedrig war, zeigte die Überprüfung der Phase 3 Daten keine deutliche Auswirkung der Anti-Dulaglutid Antikörper auf HbA<sub>1c</sub>-Veränderungen.</p> <p>Überempfindlichkeit</p> <p>In den klinischen Studien der Phasen 2 und 3 wurden Ereignisse, die mit einer systemischen Überempfindlichkeit einhergehen (z. B. Urtikaria, Ödeme), bei 0,5 % der mit Dulaglutid behandelten Patienten berichtet. Keiner der Patienten mit einer systemischen Überempfindlichkeit hatte Anti-Dulaglutid Antikörper entwickelt.</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
C-Zelltumoren der Schilddrüse	<p>Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen</p> <p>Während einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie in transgenen Mäusen kam es zu keiner Tumorgenese. In einer zweijährigen Karzinogenitätsstudie in Ratten verursachte Dulaglutid einen statistisch signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und/oder Karzinome), dabei lag die Exposition um <math>\geq 7</math> mal höher als beim Menschen nach 1,5 mg wöchentlicher Gabe. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.</p>	keine
Bösartige Neubildungen des Pankreas	Wortlaut der Fachinformation: keine Angaben	keine
Kardiovaskuläre Effekte	<p>Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Sinustachykardie, atrioventrikulärer Block ersten Grades: häufig</p> <p>Pulserhöhung</p> <p>Eine geringe Pulserhöhung von 2 bis 4 Schlägen pro Minute und eine 1,3 bzw. 1,4%ige Inzidenz einer Sinustachykardie mit einem gleichzeitigen Pulsanstieg in Höhe von <math>\geq 15</math> Schlägen pro Minute bezogen auf den Ausgangswert wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.</p> <p>Atrioventrikulärer Block ersten Grades/PR Intervall-Verlängerung</p> <p>Eine geringe mittlere Zunahme des PR-Intervalls von 2 bis 3 msec und eine 1,5 bzw. 2,4%ige Inzidenz eines Atrioventrikulären Blocks ersten Grades wurden in Verbindung mit Dulaglutid 0,75 mg bzw. 1,5 mg beobachtet.</p>	keine
Einnahmefehler (mehr als eine Injektion pro Woche)	<p>Wortlaut der Fachinformation: 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Monotherapie</i></p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.</p> <p><i>Kombinationstherapie</i></p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>ERFORDERLICHE ANGABEN AUF DER ÄUßEREN VERPACKUNG</p> <p>Abschnitt 5. Hinweise zur und Art(en) der Anwendung</p> <p>Nur zum einmaligen Gebrauch. Packungsbeilage beachten. Einmal wöchentlich (prominent vorn auf dem Karton) Zu Ihrer Erinnerung markieren Sie den Wochentag, an dem Sie Ihr Arzneimittel injizieren möchten (Kalender auf dem Umkarton)</p> <p>MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN -</p> <p>ETIKETT DER FERTIGSPRITZE Abschnitt 2. Hinweise zur Anwendung: einmal wöchentlich</p> <p>GEBRAUCHSINFORMATION: Information für den Patienten Abschnitt 3: Wie ist Trulicity anzuwenden? Wenn es als alleiniges Arzneimittel zur Diabetes-Behandlung angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 0,75 mg einmal wöchentlich. Wenn es zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Diabetes-Behandlung angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg einmal wöchentlich. Unter bestimmten Umständen, z. B. wenn Sie 75 Jahre oder älter sind, kann Ihr Arzt Ihnen eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich empfehlen. Jeder Fertigpen enthält eine wöchentliche Dosis Trulicity (0,75 mg oder 1,5 mg). Jeder Pen enthält nur eine Dosis. Sie können Trulicity zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten injizieren. Wenn möglich, sollten Sie es immer am gleichen Wochentag anwenden. Zu Ihrer Erinnerung können Sie sich den Wochentag, an dem Sie Ihre erste Dosis injizieren, auf dem Trulicity-Karton oder in einem Kalender markieren.</p>	
Fehlende Informationen – Anwendung bei Kindern und Jugendliche < 18 Jahren	<p>Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Kinder und Jugendliche Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen – Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dulaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.	keine
Fehlende Informationen – Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</i> Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.	keine
Fehlende Informationen – Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</i> Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR [über CKD-EPI] < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Trulicity wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.	keine
Fehlende Informationen – Anwendung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz	Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Nicht untersuchte Patientengruppen</u> Es besteht nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz	keine
Fehlende Informationen – Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre	Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Ältere Patienten (&gt; 65 Jahre)</i> Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1), bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen –Bestätigung von Gedächtnisdefiziten bei direkt behandelten Rattenjungen	Wortlaut der Fachinformation: Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung <i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.	keine

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

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

**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.*

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

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

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

**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 Informationen im Abschnitt 3.4 sind der Fachinformation von Dulaglutid (Stand der Information November 2014) (1) sowie der *Summary of the Risk Management plan (RMP) for Trulicity®* (2) und dem EPAR (3) entnommen.

### 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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity<sup>®</sup>. 2014.
2. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Trulicity<sup>®</sup> (dulaglutide). 2014
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Trulicity (dulaglutide). 2014.