

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Empagliflozin/Metformin (Synjardy®)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## Modul 3 C

*Empagliflozin/Metformin-Kombinationspräparat zur Behandlung des  
Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulären  
Risiko*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	51
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	53
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	54
Tabelle 3- A: Vom G-BA empfohlene zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
Tabelle 3- B: Zweckmäßige Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle und hohem kardiovaskulärem Risiko .....	15
Tabelle 3-C: Studien zur Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei T2DM-Patienten in Deutschland .....	23
Tabelle 3-D: Voraussichtliche Entwicklung der T2DM-Patientenpopulation mit kardiovaskulärer Komorbidität in den nächsten 5 Jahren .....	27
Tabelle 3- E: Anteil der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko* .....	29
Tabelle 3- F: Zielpopulationen aus den Modulen 3A und 3B.....	29
Tabelle 3- G: Anzahl der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko *.....	29
Tabelle 3- H: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauertaxe angegebenen Preisen .....	46
Tabelle 3-I: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan) .....	76
Tabelle 3-J: Zusätzliche Studien im Entwicklungsplan nach Zulassung von Empagliflozin/Metformin.....	79

**Abkürzungsverzeichnis**

AAP	Apothekenabgabepreis
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ApU	Arzneimittelpreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve (Konzentrations-Zeit-Kurve)
AVR	Arzneiverordnungs-Report
BCRP	Breast-cancer resistance protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BSC	Best Supportive Care
DDD	defined daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DUTY	Diabetes mellitus needs unrestricted evaluation of patient data to yield treatment progress
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Assessment Reports
FDA	U.S. Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittel-behörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
IU	International Unit (international Einheit)
KHK	koronare Herzkrankheit
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
P-gp	P-Glykoprotein
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
SGLT-2	Sodium-Glucose-linked Transporter 2 (Natriumabhängiger Glukose-Cotransporter-2)
SoC	Standard of Care

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VerfO	Verfahrensordnung
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.*

Das Teilanwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Modul 3C bezieht, umfasst die in der Zulassung von Synjardy® (EMA 2015b) enthaltene Population der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Patientenpopulation umfasst diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich zum T2DM mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Die Vergleichstherapie für diese Patienten ist eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß der entsprechenden Leitlinien („Standard of Care“, SoC)+Placebo.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der ZVT für Empagliflozin/Metformin fand statt (G-BA 2015a).

Datum des Beratungsgesprächs: 14.10.2015

Vorgangsnummer: 2015-B-108

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Synjardy® aus der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 (EMPA-REG OUTCOME®-Studie) wurde vom G-BA Folgendes festgehalten (G-BA 2015a):

*„Bei der Auswertung der Daten der EMPA-REG-Studie ist grundsätzlich zu beachten:*

- 1. Um Informationen zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin/Metformin z.B. in Bezug auf kardiovaskuläre Folgekomplikationen und das allgemeine Nebenwirkungsprofil zu erhalten, wird eine Auswertung der Studie EMPA-REG empfohlen.*



2. Es ist zu berücksichtigen, dass für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der Nachweis des Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt (siehe Modul 3A, 3B).

Die Geschäftsstelle machte weiterhin darauf aufmerksam, dass die Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf Basis des Anwendungsgebiets und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation gegenüber der nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) erfolgt.

Hierauf basierend wurden durch den G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapien empfohlen:

Tabelle 3- A: Vom G-BA empfohlene zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapiesituation	zweckmäßige Vergleichstherapie
Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) + Metformin
Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	
Quelle: (G-BA 2015a)	

*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.*

Das vorliegenden Modul 3C bezieht sich auf die Subpopulation von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde weder diese Patientengruppe eigens ausgewiesen, noch eine zweckmäßige Vergleichstherapie für sie empfohlen. Sie ist jedoch in der Zulassung von Synjardy® enthalten: Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) fordern beide,

basierend auf gegebenen Indikationen, Endpunktstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit unter Einschluss von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (EMA 2012; FDA 2008) . Dies zeigt, dass die Zulassungsbehörden diese Patientenpopulationen als von der bestehenden Zulassung abgedeckt betrachten.

Gemäß § 35a SGB V ist es nicht zwingend erforderlich, dass die Nutzenbewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie geschieht. Es kann auch eine andere Vergleichstherapie herangezogen werden, sofern diese, wie der G-BA im Beratungsgespräch selber ausführte, zweckmäßig ist in dem Sinne, dass sie auf Basis des vorliegenden Anwendungsgebietes eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet darstellt.

Nach Auffassung von Boehringer-Ingelheim stellen T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (d.h. Patienten, bei denen zusätzlich zum T2DM mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegt: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte, oder pAVK [periphere arterielle Verschlusskrankheit]) eine besonders vulnerable Subpopulation dar, die sowohl eine gesonderte Betrachtung als auch eine eigene ZVT rechtfertigt.

Es wird daher bezüglich der ZVT differenziert zwischen:

- Glykämisch unzureichend kontrollierten T2DM-Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko : für diese gelten die vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapien wie in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festgehalten (siehe Module 3A und 3B) und
- Glykämisch unzureichend kontrollierten T2DM-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko: für diese Patienten werden die vom G-BA benannten Vergleichstherapie als nicht zweckmäßig angesehen, so dass hier der Vergleich gegen eine alternative ZVT vorgenommen wird.

Diese Position wird nachfolgend begründet, und die ZVT anhand der gesetzlichen Kriterien einschließlich 5. Kapitel §6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) abgeleitet (G-BA 2008):

Die Behandlung des Diabetes mellitus (DM) zielt primär ab auf eine möglichst gute glykämische Kontrolle, d.h. die Vermeidung von Ausschlägen des Blutzuckerspiegels nach oben wie nach unten über das physiologische Maß hinaus. Ziel ist dabei die Vermeidung sowohl von akuten Symptomen als auch von Folgekomplikationen (kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen sowie mikrovaskuläre Folgekomplikationen wie z.B. Erblindung, Dialyse, Neuropathie) (BÄK et al. 2013b)Bei den beschriebenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sind solche Folgekomplikationen bereits eingetreten.

Typ-2 Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko unterscheiden sich relevant von Typ-2-Diabetikern ohne ein solches hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben.

Patienten mit einem T2DM haben gegenüber Nicht-Diabetikern bereits ein doppelt so hohes Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, sowie ein deutlich erhöhtes Risiko, ein mikro- oder makrovaskuläres Ereignis zu erleiden. Kommen zu einem T2DM weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. ein stattgefundenener Herzinfarkt oder ein Schlaganfall hinzu, vervierfacht sich das Risiko, vorzeitig zu versterben. Eine Kombination aus T2DM, Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht das Risiko für einen vorzeitigen Tod sogar um das Siebenfache, was für einen 60-jährigen Patienten eine um 15 Jahre reduzierte Lebenserwartung bedeutet (Emerging Risk Factors Collaboration 2015). Aufgrund der hohen Mortalität rückt bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulären Risiko die Verringerung der kardiovaskulären Mortalität als unmittelbares Therapieziel in den Vordergrund. Dies hat zur Folge, dass in der Versorgung Typ-2-Diabetiker mit einem bzw. ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unterschiedlich behandelt werden.

Die Therapie eines Typ-2-Diabetikers ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko orientiert sich in Deutschland in erster Linie an der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Therapie des Typ-2-Diabetes (BÄK et al. 2013a). Bei T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko hingegen kann sich die Therapie nicht mehr alleine an der Kontrolle des Diabetes mellitus (DM) orientieren. Sie muss darüber hinaus auch den jeweiligen Begleiterkrankungen Rechnung tragen und die entsprechenden Leitlinien berücksichtigen. Dies wären zusätzlich zur NVL Therapie des Typ-2-Diabetes beispielsweise die NVL KHK (chronische koronare Herzkrankheiten) (BÄK et al. 2013a), die S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009) oder die NVL Chronische Herzinsuffizienz (BÄK, KBV, AWMF 2013). Aus den Empfehlungen dieser Leitlinien ergibt sich eine multimodale Therapie, in der die glykämische Kontrolle nur eines von mehreren Therapiezielen ist, mit dem übergeordneten Behandlungsziel „Senkung der Mortalität“.

Dies bedeutet, dass bei T2DM-Patientem mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verschiedene Risikofaktoren gleichzeitig behandelt werden müssen. Hierzu gehören (BÄK et al. 2013a; BÄK, KBV, AWMF 2013; Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009):

- Gewichtsreduktion und Lebensstilinterventionen
- Glykämische Kontrolle
- Antihypertensive Therapie
- Reduktion von LDL Cholesterol und Triglyceriden
- Gerinnungshemmung

Bei der Wahl der Therapie müssen dabei folgende Punkte beachtet werden (BÄK et al. 2013a; BÄK, KBV, AWMF 2013):

- Stadium der diabetischen Grunderkrankung,
- Art und Stadium der Begleiterkrankung,
- Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofil sowohl der blutzuckersenkenden Mittel als auch der zur Behandlung der Begleiterkrankungen notwendigen Medikamente,
- Mögliche Interaktionen und Unverträglichkeiten der zur Behandlung eingesetzten Substanzen untereinander.

Daraus folgt, dass für Patienten mit einem Typ-2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie nur aus einer in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien patientenindividuell abgestimmten Therapie („Standard of Care“) bestehen kann. Dieser SoC-Ansatz muss demzufolge für diese Patienten auch die ZVT darstellen.

### **Zur Therapie mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko**

Die Datenlage zu Sulfonylharnstoffen (z. B. Glimepirid, Glibenclamid) im Hinblick auf ihre Verträglichkeit bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist widersprüchlich:

In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigte sich nach ca. 10-jähriger Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einzelner Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-Ereignisse (nicht-tödlicher und tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher und tödlicher Schlaganfall, plötzlicher Tod, Herzinsuffizienz) bei der Gruppe intensiv Behandelte (Sulfonylharnstoff, Insulin, ggf. Metformin) inkl. deren Untergruppe (mit Chlorpropamid oder Glibenclamid Behandelte) im Vergleich zu den konventionell behandelten Patienten (Diät) (UKPDS 1998). Allerdings wurden in der UKPDS lediglich neu diagnostizierte Patienten unter 65 Jahren und ohne wesentliche kardiovaskuläre Komplikationen eingeschlossen. Zudem war die Studie auch vom Design her nicht darauf ausgelegt, medikamentöse antidiabetische Interventionen miteinander zu vergleichen. Die Ergebnisse sind somit weder auf Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko übertragbar, noch lassen sich konfirmatorische Aussagen hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos bei einer Sulfonylharnstofftherapie im direkten Vergleich zu anderen antidiabetischen Medikamenten daraus ziehen.

Bei Kombination von Glibenclamid und Metformin gibt es jedoch Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Mortalität. Die Kombinationen von Glibenclamid und Metformin können deshalb nicht generell und nur unter Aufklärung über ihr kardiovaskuläres Schadenspotenzial empfohlen werden (BÄK et al. 2013b).

Eindeutig hingegen beinhaltet das Nebenwirkungsprofil von Sulfonylharnstoffen eine Gewichtszunahme sowie die Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen (BÄK et al. 2013b). Ebendiese Situation von Polypharmazie liegt bei der beschriebenen Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulärem Risiko regelhaft vor. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen kann für diese Patienten daher keine zweckmäßige Therapie sein und damit auch keine ZVT im Sinne des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG).

### **Zur Verfahrenskonsistenz auch über Indikationsgrenzen hinweg**

In der Vergangenheit hat der G-BA beispielsweise im Indikationsgebiet der Onkologie wiederholt Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, wobei als BSC diejenige Therapie verstanden wurde, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (z.B. Vandetanib oder Regorafenib) (G-BA 2013, 2014). Dies war regelhaft der Fall, wenn es sich um Patienten handelte, für die nach dem Stand der Medizin keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung standen. Bei Typ-2 Diabetikern mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko liegt eine vergleichbare Situation vor, da diese Patienten individuell optimiert versorgt werden müssen, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.

Darüber hinaus hat der G-BA in vergangenen Verfahren bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Zulassungspopulation häufig unterteilt nach Patientencharakteristika bei Therapiebeginn. Beispielsweise wurde für den Wirkstoff Afatinib eine Unterteilung anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (d.h. nach dem physischen Zustand der Patienten) vorgenommen (G-BA 2015b). Übertragen auf die hier vorliegende Entscheidungssituation bedeutet dies, dass zur Ableitung der ZVT die Zulassungspopulation unterteilt werden kann, wenn vorhandene Patientencharakteristika dazu führen, dass Patienten in der Versorgung unterschiedlich behandelt werden. Demnach kann Typ-2 Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eine andere ZVT als Typ-2 Diabetikern ohne dieses zusätzliche Risiko zugewiesen werden. Auf die Konsequenzen unterschiedlicher Patientencharakteristika für die Wahl der Therapie weist auch die NVL Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus hin (BÄK et al. 2013b).

### **Zusammenfassung**

- Typ-2 Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko unterscheiden sich von Typ-2 Diabetikern ohne ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben oder ein mikro- oder makrovaskuläres Ereignis zu erleiden. Aus diesem Grunde werden in der Versorgung Typ-2 Diabetiker mit bzw. ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unterschiedlich behandelt.

- Die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko orientiert sich in Deutschland nicht mehr ausschließlich an der NVL Therapie des Typ-2 Diabetes, sondern auch an weiteren relevanten Leitlinien wie beispielsweise der NVL KHK oder der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK.
- Sulfonylharnstoffe scheiden bei diesen Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie aus, da für sie (ebenso wie auch für Insulin) bislang kein Vorteil hinsichtlich der Reduktion von makrovaskulären Ereignissen gezeigt wurde. Aus diesem Grund sind sie bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko keine zweckmäßige Therapie und damit auch keine ZVT im Sinne des AMNOG.
- Typ-2 Diabetiker mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko müssen aber bereits bzgl. ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren patientenindividuell optimiert versorgt werden, um kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.
- Bei der Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko werden für diese Patienten bereits die unter Berücksichtigung des individuellen Gesamtzustandes zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten genutzt, sodass vor dem Hintergrund einer optimierten Behandlung nur Placebo + SoC als ZVT in Frage kommt. Dies deckt sich auch mit anderen Entscheidungen des G-BA in Indikationsgebieten außerhalb des T2DM.

Tabelle 3- B: Zweckmäßige Vergleichstherapie für T2DM-Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle und hohem kardiovaskulärem Risiko

Therapiesituation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
	Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko	Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko
Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin	Placebo + Standard of Care <sup>1</sup>
Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	
Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind		
Quelle. (G-BA 2015a)		
<sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß der nationalen Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden.		

### Ableitung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Metformin aus den Ergebnissen der Studie EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>

Seitens Boehringer-Ingelheim wurde bereits im Beratungsgespräch angemerkt, dass auf Basis der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie für die Population der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein Vergleich gegenüber der vom G-BA für die einzelnen Therapiesituationen empfohlenen ZVT auch aus methodischer Sicht nicht adäquat durchführbar ist.

Eine – wie vom G-BA vorgeschlagene – Auswertung der Studie für die einzelnen Therapiesituationen ist aus mehreren Gründen nicht sinnvoll:

- Bruch der Randomisierung: die nachträgliche Bildung von Subgruppen nach einem Merkmal, nach dem nicht stratifiziert wurde, birgt in sich die Gefahr der

Patientenselektion. Diese führt zu einer Heterogenität der zu vergleichenden Gruppen und damit zu einem hohen Maß an Verzerrung.

- Unterschiede der Baselinetherapie: Die Studie war so gestaltet, dass alle Patienten zunächst ihre Baselinetherapie fortsetzten. Sodann bekamen – zusätzlich – zwei Arme Empagliflozin (10 mg und 25 mg) und ein weiterer Arm Placebo. Würde man nun Gruppen bilden gemäß den vom G-BA vorgeschlagenen Therapiesituationen, so liefe dies unweigerlich auf Patientengruppen mit unterschiedlicher Baselinetherapie hinaus. Beispiel Zweifachtherapie: Empagliflozin + Metformin versus Sulfonylharnstoff+ Metformin. Hier hätte die Empagliflozin + Metformin-Gruppe zuvor eine Metformin-Monotherapie erhalten, während die Vergleichsgruppe aus Patienten bestünde, die schon zu Baseline eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff bekamen. Wie der G-BA in seiner Niederschrift (G-BA 2015a) selber anmerkt, ist davon auszugehen, dass sich diese Patienten mit unterschiedlicher Baselinetherapie in unterschiedlichen Krankheitsstadien befinden und daher unterschiedliche Effekte zu erwarten sind; ein sinnvoller Vergleich ist somit nicht möglich.

Eine Auswertung der Studie für die vom G-BA beschriebenen einzelnen Therapiesituationen wird daher von Boehringer-Ingelheim nicht vorgenommen.

Die Studie 1245.25 wird trotzdem als geeignet angesehen, den Zusatznutzen von Empagliflozin/Metformin zu bewerten, da alle eingeschlossenen Patienten von dem bereits bestehenden Anwendungsgebiet von Empagliflozin abgedeckt werden. Gemäß den Einschlusskriterien handelt es sich ausschließlich um T2DM-Patienten mit einem Baseline-HbA1c-Wert von  $\geq 7$  bis  $\leq 10$  %, d.h. Patienten, die hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle nicht ausreichend eingestellt waren. Der untere Cut-off von 7 % entspricht dem auch in den Zulassungsstudien als Einschlusskriterium verwendeten Grenzwert (EMA 2015a, 2015b; Häring et al. 2013; Ridderstrale et al. 2014; Roden et al. 2013). Er ist somit Bestandteil des Labels und wird auch von der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes als relevant erwähnt (BÄK et al. 2013b).

In der Studie wurden Patienten sowohl mit den Therapiekonstellationen behandelt, die vom G-BA als Fragestellungen definiert wurden (Zweifachtherapie, Dreifachtherapie, etc.), als auch mit den jeweils empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Die Studie 1245.25 war nicht darauf ausgerichtet war, verschiedene antidiabetische Regime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf die glykämische Kontrolle zu vergleichen. Sie wurde vielmehr den Vorgaben der Zulassungsbehörden gemäß dazu konzipiert, die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin zu untersuchen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen zudem, dass die Art der Diabetes-Basismedikation keinen Einfluss auf die kardiovaskulären Effekte (z.B. kardiovaskuläre Mortalität) hat. Die Studie 1245.25 ist daher als Ganzes für die Nutzenbewertung der makro- und mikro-vaskulären Endpunkte einschließlich der Gesamtmortalität als hoch relevant zu erachten.



### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Niederschrift des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt (G-BA 2015a).

Die Indikationen sind der Fachinformation zu Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) entnommen (EMA 2015b).

Zusätzlich wurde eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zur Therapie des T2DM liefern, in Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern durchgeführt.

### 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. BÄK, KBV und AWMF 2013a. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: Version 1*. Verfügbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
2. BÄK, KBV und AWMF 2013b. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.07.2015.
3. BÄK, KBV, AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung (1. Auflage, Version 7) (Gültigkeit abgelaufen)*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-lang.pdf>, abgerufen am: 10.12.2015.
4. Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK): [Gültigkeit abgelaufen]*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003\\_S3\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_peripheren\\_arteriellen\\_Verschlusskrankheit\\_PAVK\\_abgelaufen\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschlusskrankheit_PAVK_abgelaufen_01.pdf), abgerufen am: 10.12.2015.
5. EMA 2012. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf), abgerufen am: 20.05.2015.

6. EMA 2015a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Jardiance: Dezember 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf), abgerufen am: 15.12.2015.
7. EMA 2015b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf), abgerufen am: 23.12.2015.
8. Emerging Risk Factors Collaboration 2015. *Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality*. JAMA 314 (1), S. 52–60.
9. FDA 2008. *Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes*. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>, abgerufen am: 20.05.2015.
10. G-BA 2008. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 07.09.2012*. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO\\_2012-06-21.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-634/VerfO_2012-06-21.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
11. G-BA 2013. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib: Vom 5. September 2013*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Vandetanib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_TrG.pdf), abgerufen am: 10.12.2015.
12. G-BA 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib: Vom 20. März 2014*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2013-10-01-D-077\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf), abgerufen am: 10.12.2015.
13. G-BA 2015a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-108 Empagliflozin/Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2mellitus Typ 2. Data on file*.
14. G-BA 2015b. *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 - Afatinib: Vom 5. November 2015*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf), abgerufen am: 10.12.2015.
15. Häring H.-U., Merker L., Seewaldt-Becker E. et al. 2013. *Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes: a 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. Diabetes Care 36 (11), S. 3396–3404.
16. Ridderstrale M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J. und Broedl U. 2014. *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2 (9), S. 691–700.

17. Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. 2013. *Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Diabetes & Endocrinology 1 (3), S. 208–219.
18. UKPDS 1998. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 352 (9131), S. 837–853.

### 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.*

Die Ätiologie und Pathophysiologie von T2DM einschließlich Diagnostik sind in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1 ausführlich beschrieben. Daher wird im folgenden nur noch auf die in diesem Modul behandelte Zielpopulation eingegangen, d.h. T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Patientenpopulation umfasst T2DM-Patienten mit mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder pAVK (Zinman et al. 2014).

Makrovaskuläre Erkrankungen gehören zu den folgenschwersten Komplikationen des T2DM. Folgeerkrankungen dieser Art, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko darstellen, entwickeln sich im Verlauf der Grunderkrankung bei ca. 80 % aller Typ-2-Diabetiker. Die am häufigsten daraus resultierenden Ereignisse sind Myokardinfarkt und Schlaganfall (Janka 2011), die aufgrund ihrer Schwere eine der Hauptursachen für Mortalität in dieser Patientengruppe sind (BÄK et al. 2013b). In der Konsequenz haben Patienten mit T2DM im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung und ein drei- bis siebenfach erhöhtes Risiko, daran zu versterben (Haffner et al. 1998; Smiley et al. 2001). Weiterhin ist das Sterberisiko von T2DM-Patienten, die bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall hatten, im Vergleich zu T2DM-Patienten ohne ein solches Ereignis verdoppelt, was diese Patienten zu einer besonderen kardialen Hochrisikogruppe macht (Emerging Risk Factors Collaboration 2015).

**Zielpopulation Subpopulation C (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko)**

Gemäß der Zulassung ist Synjardy® bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt (EMA 2015):

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

Innerhalb dieser Zulassungspopulation bilden T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine Teilpopulation mit einem besonderen Behandlungsbedarf. Zu den beschriebenen Patienten mit einer bereits eingetretenen makrovaskulären diabetischen Folgekomplikation, kommt ein Anteil weiterer Diabetespatienten mit Herzerkrankungen anderer Genese, die einem vergleichbar hohen Risiko für Folgekomplikationen ausgesetzt sind. Nicht in der Zielpopulation von Synjardy sind hingegen Patienten, bei denen eine Kontraindikation gegen einen der beiden Wirkstoffe besteht (EMA 2015; Merck 2014).

Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulären Folgekomplikationen sind typischerweise im fortgeschrittenen Alter und haben daher häufig weitere diabetische und nicht-diabetische Komplikationen. Diese Multimorbidität erfordert eine individuell angepasste Polytherapie, die neben Antidiabetika üblicherweise Lipid- und Blutdrucksenker, Diuretika, Antiarrhythmika, Antianginosa, Gerinnungs- und Thrombozytenaggregationshemmer sowie ggf. weitere Arzneimittel umfasst. Daraus ergeben sich ein erhebliches Wechselwirkungspotenzial und eine starke Belastung von Nieren und Leber. Arzneimittel mit pleiotropen Effekten, die mehrere Einzelerkrankungen positiv beeinflussen und damit helfen, die Polypharmazie zu reduzieren, haben bei diesen multimorbiden und mitunter fragilen Patienten einen besonderen Stellenwert in der Therapie.

**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.*

Die Therapie des T2DM und die Behandlungssituation in Deutschland sind in Modul 3A, Kapitel 3.2.2 ausführlich beschrieben.

Für die Zielpopulation der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko gelten grundsätzlich die Therapieleitlinien zur Behandlung des T2DM. Darüber hinaus werden diese Patienten bezüglich ihrer kardiovaskulären Erkrankungen nach den entsprechenden Leitlinien behandelt. Dabei ist sowohl dem individuellen Behandlungsbedarf Rechnung zu tragen als auch möglichen Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Wechselwirkungen. Ziel der Therapie muss sowohl die Kontrolle der entgleisten Stoffwechselsituation als auch die Behandlung der bereits eingetretenen Folgeschäden und die Prävention erneuter kardiovaskulärer Ereignisse sein (BÄK et al. 2013a, 2013b).

Neben der Senkung des HbA1c ist der Vermeidung von Hypoglykämien bei der Therapieentscheidung höchste Priorität einzuräumen. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen eine unter Umständen lebensbedrohliche akute Komplikation dar. Mehrere große Studien wie Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) und Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) belegten den Status von schweren Hypoglykämien als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Abaira et al. 1995; ACCORD Study Group 2008; ADVANCE Collaborative Group 2008). Insbesondere Sulfonylharnstoffe und Insuline sind mit einem erheblichen intrinsischen Hypoglykämierisiko behaftet.

Die Behandlung der Einzelkomponenten des metabolischen Syndroms, das bei ca. 80 % aller Typ-2-Diabetiker vorliegt, ist im Kontext der Vermeidung kardiovaskulärer Folgekomplikationen von besonderer Relevanz. Hierzu gehört neben der antidiabetischen Therapie eine Reduktion des Körpergewichts und die Senkung des Blutdrucks. Trotz optimierter Behandlung bleiben viele Patienten bei diesen Parametern außerhalb des Normbereichs. Neue Antidiabetika mit positiven Effekten auf Körpergewicht und Blutdruck erfüllen daher einen beträchtlichen, weitgehend ungedeckten therapeutischen Bedarf (Berthold et al. 2007).

In großen kardiovaskulären Outcome-Studien konnte bislang für kein Antidiabetikum eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos gezeigt werden. Lediglich für Metformin gibt es positive Daten bezüglich kardiovaskulärer Risikoreduktion, diese basieren jedoch auf älteren Studien mit vergleichsweise geringer Aussagesicherheit. Die Wirkstoffgruppe der Sulfonylharnstoffe wird bezüglich ihrer Wirkung auf kardiovaskuläre Folgekomplikationen kontrovers diskutiert. Es scheint jedoch gesichert, dass sich zumindest bestimmte Wirkstoffe aus dieser Substanzklasse negativ auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken (Monami et al. 2013).

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

Als natriumabhängiger Glukose-Cotransporter (Sodium-Glucose linked Transporter, SGLT)-2-Inhibitor greift Empagliflozin, anders als konventionelle, die Insulinsensitivität oder Insulinsekretion fördernde Antidiabetika, nicht ins insulinabhängige körpereigene System ein, sondern führt gezielt zur Ausscheidung überschüssiger Glukose über die Niere. Einhergehend

damit führt es zu einer Reduktion des Körpergewichts und des Blutdrucks, und entlastet somit das metabolische und das kardiovaskuläre System. Es besitzt zudem kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko, ein günstiges Nebenwirkungsprofil und verfügt über ein geringes Wechselwirkungspotenzial (EMA 2015). Darüber hinaus beeinflusst Empagliflozin verschiedene weitere Faktoren die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen wie z.B. Blutfettwerte, Albuminurie, oxidativer Stress (Inzucchi et al. 2015).

Die positiven glykämischen und nicht-glykämischen Effekte von Empagliflozin sind verglichen mit anderen antidiabetischen Wirkstoffen einmalig und rechtfertigen dessen Stellenwert in der Therapie des T2DM. Die Population der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Es gelingt mit den vorhandenen Therapieoptionen häufig nicht, diese Patienten in ihren Zielbereich bzgl. HbA1c, Blutdruck und Körpergewicht zu führen. Das pharmakologische Profil von Empagliflozin begründet dessen großes Potenzial, die Therapiesituation dieser Patienten entscheidend zu verbessern (EMA 2015).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

#### **Prävalenz und Inzidenz von kardiovaskulären Risikofaktoren / Begleiterkrankungen bei T2DM-Patienten in Deutschland**

In den Modulen 3A und 3B wurden Studien zur Prävalenz und Inzidenz des T2DM in Deutschland präsentiert und eine Schätzung der T2DM-Prävalenz und -Inzidenz vorgenommen. Das vorliegende Modul 3C beschränkt sich daher auf die Prävalenz und Inzidenz von kardiovaskulärer Komorbidität bei T2DM.

Hinsichtlich der Prävalenz- und Inzidenzeinschätzung von kardiovaskulären Erkrankungen bei T2DM-Patienten liegen in Deutschland sehr unterschiedliche Berechnungen vor (Berthold et al. 2007; Burger und Tiemann 2005; Hauner et al. 2008; Weckbach et al. 2009; Wilke et al. 2014; Wittchen et al. 2007). Diese Studien unterscheiden sich häufig hinsichtlich der betrachteten kardiovaskulären Begleiterkrankungen und der Erhebungsmethoden, wie in Tabelle 3-C gezeigt wird.

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

Tabelle 3-C: Studien zur Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei T2DM-Patienten in Deutschland

Studie (Publikation)	Patienten Anzahl / Herkunft	Methode	Gegenstand der Untersuchung	Berichtete Prävalenz	Kommentar
Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: An analysis based on a large sample of 394,828 German patients (Wilke et al. 2014)	394.828  T2DM-Patienten der AOKPlus (Thüringen und Sachsen)	Auswertung des Datensatzes der AOKPlus (Thüringen und Sachsen)	Prävalenz chronisch ischämischer Herzerkrankung bei T2DM Patienten mit mindestens zwei gesicherten ambulanten T2DM Diagnosen und/oder einer gesicherten stationären Diagnose (2010 und 2011)	chronisch ischämische Herzerkrankung: 36,7 %	Ausschließlich Versicherte der AOKPlus in Sachsen und Thüringen; hohes Durchschnittsalter der Studienpopulation von 73 Jahren
DUTY Registry: Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungs-paradox (Berthold et al. 2007)	51.053  T2DM-Patienten des DUTY-Registers.	Analyse von Gesundheitsdaten, erhoben von 3.213 niedergelassenen, Diabetiker behandelnden Ärzten mittlerer und großer Praxen in Deutschland (per Fragebogen)	Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern	koronare Herzkrankheit: 26,7 %; pAVK: 8,7 %; Zustand nach Schlaganfall: 7,2 %; Atherosklerotische Erkrankung: 34,1 % Herzinsuffizienz: 16,7 %	Bundesweit, Durchschnittsalter 65,2 Jahre, 20,7% mit Diabetesdauer >10 Jahre
DETECT Studie 2003-2007 (Wittchen et al. 2007)	55.518 (Hauptstudie) Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen mit 8.188 Typ-2-Diabetikern.	Auswertung von Gesundheitsdaten, die durch teilnehmende Ärzte erhoben wurden	Prävalenz häufigster makrovaskulärer Komorbiditäten bei Typ-2-Diabetikern	koronare Herzerkrankung: 28 % pAVK: 10%	Bundesweit, vorwiegend ältere Patienten über 60. Keine Altersstandardisierung der Daten.

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

Studie (Publikation)	Patienten Anzahl / Herkunft	Methode	Gegenstand der Untersuchung	Berichtete Prävalenz	Kommentar
GEMCAS-Studie (Hauner et al. 2008)	35.869 Patienten aus der ambulanten Versorgung im Alter ab 18 Jahren	Randomisierte bundesweite Auswahl von primärärztlich tätigen Allgemeinärzten und Internisten  Querschnittsstudie, Auswertung von Stichtagserhebungen zu anamnestischen und soziodemographischen Patientendaten bei Arztbesuch aus jeglichem Grund	Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit bekanntem T2DM in der erwachsenen Bevölkerung $\geq$ 18 Jahren in Deutschland, n=4.360	Jeweils für Männer (M) / Frauen (W) kardiovaskuläre Erkrankungen (gesamt): M: 43,3 %, W: 34,9 % Myokardinfarkt/akutes Koronarsyndrom: M : 23,4 %, W: 12,9 %; Schlaganfall/transitorischer ischämischer Anfall M: 8,8 %, W: 6,6 %; pAVK: M: 12,1 %, W: 6,2 % und Herzversagen: M: 17,3 %, W: 18,8 %.	Bundesweit, altersstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung von 2003
DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; DM: Diabetes mellitus; DUTY: Diabetes mellitus needs unrestricted evaluation of patient data to yield treatment progress; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus					



Die Abschätzung der Prävalenz von T2DM in Deutschland in den Modulen 3A und 3B basiert auf Daten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2006–2008 (Wilke et al. 2013). Unter Verwendung von Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes errechnet sich eine Anzahl von 4.798.280 T2DM-Patienten bzw. eine Prävalenz von 6,06 % in Deutschland für das Jahr 2015. Derselbe Erstautor hat im Jahr 2014 eine Analyse von Abrechnungsdaten der AOKPlus publiziert (Wilke et al. 2014). Die Daten hierfür stammen aus dem Jahr 2010/2011, sind also ähnlich aktuell. Die dort genannte Prävalenz für chronisch ischämische Herzerkrankung bei T2DM-Patienten von 36,7 % basierend auf einem umfangreichen Datensatz, ist ausreichend aktuell, kann jedoch aufgrund der in der Publikation beschriebenen Einschränkungen (siehe Kommentar in Tabelle 3-C) eine leichte Überschätzung darstellen. Der ermittelte Wert liegt im Durchschnitt der geschlechtsspezifischen Werte für allgemeine kardiovaskuläre Erkrankungen der GEMCAS Studie, die fünf Jahre früher (im Jahr 2005) durchgeführt wurde (Männer: 43,3 %; Frauen 34,9 %). Er liegt über den Werten der bundesweiten Erfassungen der DETECT-Studie (28 % für koronare Herzerkrankung, 10 % für pAVK) und des DUTY-Registers (koronare Herzerkrankung: 26,7 %; Herzinsuffizienz: 16,7 %; pAVK: 8,7 %; Zustand nach Schlaganfall: 7,2 %; atherosklerotische Erkrankung: 34,1 %), deren Zahlen jedoch aus den Jahren 2002 bzw. 2003 stammen und somit nicht als ausreichend aktuell betrachtet werden (Hauner et al. 2008).

Für die Abschätzung der Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten bei T2DM-Patienten wird daher der Wert von 36,7 % (nach Wilke et al. 2014) verwendet. Auf Basis der im Vorfeld geschätzten Anzahl von 4.798.280 T2DM-Patienten ergibt sich somit eine Anzahl von 1.760.969 T2DM-Patienten mit chronisch ischämischer Herzerkrankung für das Jahr 2015 in Deutschland.

### **Prävalenz kardiovaskulärer Komorbidität bei Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von Alter, Dauer der Erkrankung und Geschlecht**

Die Prävalenz kardialer Komplikationen steigt mit zunehmendem Alter der Patienten und der Dauer des T2DM an.

In der DETECT-Studie stieg der prozentuale Anteil von Typ-2-Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung von 4,5 % bei den unter 45-Jährigen auf 19,9 % im Alter von 45–64 Jahren bis zu einer Prävalenz von 35,5 % im Alter ab 65 Jahren (Wittchen et al. 2007).

Grimaldi et al. 2000 berichten für die Altersgruppe der 55–64-Jährigen eine Prävalenz von kardialen Komplikationen von 8,8 % bei einer Diabetes-Dauer von weniger als 5 Jahren und von 20,0 % bei einer Diabetesdauer von  $\geq 15$  Jahren (Grimaldi et al. 2000). Die Daten stammen aus einer französischen Beobachtungsstudie, die generelle Zunahme der kardialen Komplikationen mit steigender Krankheitsdauer dürfte aber auf Deutschland übertragbar sein.

In der GEMCAS-Studie waren männliche Typ-2-Diabetiker häufiger von KHK betroffen als Typ-2-Diabetikerinnen (43,3 % vs. 34,9 %). Diese geschlechtsspezifische Ungleichheit zeigt sich auch bei Betrachtung einzelner spezifischer Herzerkrankungen (Hauner et al. 2008).

### **Inzidenz von kardiovaskulärer Komorbidität bei Typ-2-Diabetikern**

Die Datenlage zur Schätzung der aktuellen Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern in Deutschland ist sehr begrenzt.

Die Publikation von Icks zur Monitoring Trends and determinants In Cardiovascular disease (MONICA)/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)-Studie berichtet von einer Abnahme der kumulativen Inzidenz von Myokardinfarkten bei weiblichen Diabetikern bzw. einer altersabhängige Zunahme bei männlichen Diabetikern (Icks et al. 2009). Diese Ergebnisse beziehen sich auf einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren (1985–2006). Die Studie unterscheidet nicht nach Diabetes-Typ, auch ist sie regional auf die Studienregion Augsburg beschränkt. Neuere Untersuchungen, ob die beschriebenen Trends sich weiter fortgesetzt haben, liegen nicht vor.

Eine Analyse der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer-Datenbank aus dem Jahr 2012 berichtet eine kumulative Inzidenz von koronarer Herzkrankheit (KHK) bei T2DM-Patienten von 22,3 % in 5 Jahren (Kostev et al. 2012). Das Neuauftreten einer KHK in dieser Kohorte war alters- und geschlechtsabhängig. Patienten ab 70 Jahren waren am häufigsten betroffen mit einer kumulativen Inzidenz von 27,3 % in 5 Jahren, Patienten bis 50 Jahre waren am wenigsten betroffen (kumulative Inzidenz von 7,8 % in 5 Jahren). Männliche Typ-2-Diabetiker erhielten im Beobachtungszeitraum häufiger eine KHK-Neudiagnose (24,9 % in 5 Jahren) als Typ-2-Diabetikerinnen (20 % in 5 Jahren). Die Analyse basiert auf einem Datensatz von 30.402 T2DM-Patienten im Alter von über 40 Jahren mit einer ersten Diagnosestellung im Zeitraum von 2000 bis 2005 (Kostev et al. 2012).

*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.*

Die Prognose zur Prävalenz von T2DM mit kardiovaskulären Komorbiditäten wurde auf die Prävalenzentwicklung des T2DM aus den Modulen 3A und 3B aufgebaut. Es wird ein gleichbleibender Wert von 36,7 % (nach (Wilke et al. 2014)) für kardiovaskuläre Komorbiditäten bei T2DM über alle betrachteten Jahre angenommen (Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Voraussichtliche Entwicklung der T2DM-Patientenpopulation mit kardiovaskulärer Komorbidität in den nächsten 5 Jahren

	2008	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Gesamtbevölkerung in Deutschland (0-85 Jahre) 2015 bis 2020 (in 1.000) (Statistisches Bundesamt 2015)	82.202	79.136	79.231	79.279	79.273	79.128	78.900
T2DM-Prävalenz (Wilke et al. 2013)	5,48 %	6,06 %	6,15 %	6,23 %	6,31 %	6,40 %	6,48 %
Anzahl der T2DM-Patienten	4.494.709	4.798.280	4.870.070	4.939.080	5.004.770	5.061.550	5.112.720
Anzahl der T2DM-Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität (Prävalenz chronisch ischämischer Herzkrankheiten [ICD 10 I.25] von 36,7 %) (Wilke et al. 2014)	1.649.558	1.760.969	1.787.316	1.812.642	1.836.751	1.857.589	1.876.368

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>1</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>1</sup>
Empagliflozin mit Metformin (mit oder ohne weitere blut- zuckersenkenden Arzneimitteln einschl. Insulin)	506.776 (untere Grenze des 95 %- KI: 505.443; obere Grenze des 95 %-KI: 508.113)	464.747 (untere Grenze des 95 %-KI: 463.466; obere Grenze des 95 %-KI: 466.033)
Quelle: Eigene Berechnung (IMS Health 2015a, 2015b)		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall		
<sup>1</sup> Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die oberen und unteren 95 %-KI unter Verwendung der folgenden Formel (Wilson-Formel) berechnet:		
$ci = \frac{1}{1 + \frac{z^2}{n}} \left( \hat{p} + \frac{z^2}{2n} \pm z \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n} + \frac{z^2}{4n^2}} \right) \quad \text{mit} \quad \hat{p} = \frac{r}{n} \quad \text{und}$		
r = Anzahl der Patienten in einer bestimmten Behandlungsmodalität		
n = Gesamtanzahl der diagnostizierten Diabetespatienten		
z = z-Wert für 95 %-KI: 1,96		

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

### Zielpopulation in der Subpopulation C (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko)

Wie in den Modulen 3A und 3B gezeigt, sind die publizierten Daten hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des T2DM einerseits heterogen und andererseits hinsichtlich des Alters unspezifisch. Um die in der Fachinformation beschriebene Zielpopulation möglichst genau abbilden zu können, wurde die Datenbank des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer herangezogen (IMS Health 2015a).

Zur Berechnung des Anteils der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko wurde zusätzlich eine IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer-Studie zur „Übertragbarkeit der Studienpopulation der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie auf die deutsche Versorgungssituation“ erstellt (IMS Health 2015b). Die Population Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko war dabei definiert als diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich zum T2DM mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorlag: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris,

Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte pAVK.

Demnach waren 5.100.162 gesetzlich krankenversicherte T2DM-Patienten zwischen 18 und 85 Jahre alt. Von diesen wiesen 1.966.262 Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko auf. Dies entspricht einem Anteil von 38,55 %.

Tabelle 3- E: Anteil der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko\*

Patienten	Anzahl	Quelle
Gesetzlich krankenversicherte T2DM Patienten zwischen 18-85 Jahren	5.100.162	(IMS Health 2015b)
Davon: Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko	1.966.292	
Anteil an Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko	38,55%	Eigene Berechnung
* Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als Vorliegen von mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK		

In den Modulen 3A und 3B wurde jeweils die Anzahl der Patienten ermittelt, die im Rahmen der GKV eine Kombinationstherapie mit Metformin erhielten. Bei diesen Patienten kann man davon ausgehen, dass sie keine Kontraindikation gegen Metformin haben. Da die wichtigsten Kontraindikationen von Metformin und Empagliflozin vergleichbar sind (EMA 2015; Merck 2014) kann man annehmen, dass für diese Patienten auch eine Behandlung mit Empagliflozin in Frage kommt. Somit ergeben sich aus dem Modulen M3A und M3B folgende Zielpopulationen (Tabelle 3- F):

Tabelle 3- F: Zielpopulationen aus den Modulen 3A und 3B

Indikation	Anzahl	Quelle
Indikation A: Zweifachtherapie mit Metformin	707.956 Patienten	Siehe Modul 3A
Indikation B: Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin	497.614 Patienten	Siehe Modul 3B

Der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Studie „Übertragbarkeit der Studienpopulation der EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>-Studie auf die deutsche Versorgungssituation“ zufolge weisen von diesen T2DM-Patienten 38,55 % kardiovaskuläre Begleiterkrankungen auf und würden von einer Therapie mit Empagliflozin/Metformin besonders profitieren (Tabelle 3- G):

Tabelle 3- G: Anzahl der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko \*

Indikation	Patienten [N]	Davon 38,55 % mit hohem kardiovaskulären Risiko [N]
Indikation A: Zweifachtherapie mit Metformin	707.956	272.917
Indikation B: Kombinationstherapie mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin	497.614	191.830

Summe	1.205.570	464.747
* Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als Vorliegen von mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK		

Damit ergibt sich in der Subpopulation C (T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko) eine Zielpopulation in Höhe von 464.747 Patienten.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>1</sup>
Empagliflozin mit Metformin (mit oder ohne weitere blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschl. Insulin)	Erwachsenen ab 18 Jahren mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko*, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle wenn mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin oder einer Kombination von Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (mit oder ohne Insulin) keine ausreichende Einstellung erzielt werden kann, oder die bereits eine Behandlung mit der Kombination Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten erhalten haben.	erheblich	464.747 (untere Grenze des 95 %-KI: 463.466; obere Grenze des 95 %-KI: 466.033)
Quelle: Eigene Berechnung (IMS Health 2015a, 2015b)			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall			
<sup>1</sup> Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die oberen und unteren 95 %-KI unter Verwendung der folgenden Formel (Wilson-Formel) berechnet:			

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

r = Anzahl der Patienten in einer bestimmten Behandlungsmodalität

n = Gesamtanzahl der diagnostizierten Diabetespatienten

z = z-Wert für 95 %-KI: 1,96

\* Hohes kardiovaskuläres Risiko ist definiert als Vorliegen von mindestens einem der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK

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

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4C, Abschnitt 4.4.2.

### **Abschließende Bewertung des Zusatznutzens**

Abgeleitet von den Ergebnissen der kardiovaskulären Outcome-Studie 1245.25 ergibt sich für das Kollektiv der T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein erheblicher Zusatznutzen durch die Therapie mit Empagliflozin + SoC gegenüber der ZVT Placebo + SoC. Die Aussagesicherheit wird als Beleg eingestuft, begründet durch die Größe der Studie 1245.25 sowie die hohe Ergebnissicherheit der Risikoreduktion bei klinisch besonders relevanten Endpunkten und die über Subgruppenmerkmale hinweg gezeigte Konsistenz der beobachteten Effekte.

Der erhebliche Zusatznutzen von Empagliflozin wird insbesondere begründet durch den statistisch signifikanten, patientenrelevanten und über Subgruppenmerkmale hinweg konsistenten Mortalitätsbenefit gegenüber der ZVT. Empagliflozin ist das erste Antidiabetikum, das in einer designierten kardiovaskulären Outcome-Studie zusätzlich zu Behandlung mit SoC eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Placebo + SOC zeigen konnte. Die unmittelbare klinische Relevanz für den deutschen Versorgungsalltag ergibt sich aus dem Design der Studie, das eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie (Standard of Care) des T2DM und der kardiovaskulären Begleiterkrankungen für alle Patienten vorschrieb, so dass die positiven Effekte von Empagliflozin vor dem Hintergrund einer individualisierten Behandlung erzielt wurden. Mit Ausnahme der Genitalinfektionen war das Spektrum an unerwünschten Ereignissen (UE) unter Empagliflozin vergleichbar mit Placebo. Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Absetzen der Studienmedikation aufgrund von UE war unter Empagliflozin sogar signifikant geringer als unter Placebo.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten sind Informationen auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)), des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) und der AkdÄ ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)). Außerdem wurden auch fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie und dem Deutschen Ärzteblatt als Grundlage hinzugezogen.

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

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

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



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

Für Daten zur Epidemiologie wurden verschiedene Veröffentlichungen zu den deutschen Studien DETECT (Wittchen et al. 2007), GEMCAS (Hauner et al. 2008), KORA/MONICA (Heidemann et al. 2009), DUTY (Berthold et al. 2007) sowie Studien von Wilke et al. (Wilke et al. 2013; Wilke et al. 2014) und Grimaldi et al. (Grimaldi et al. 2000) herangezogen. Die detaillierten Informationen zur Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz finden sich in der Stellungnahme von Boehringer Ingelheim zur vom IQWiG am 28.12.2011 fertig gestellten Nutzenbewertung zu Linagliptin (G-BA 2012) und in den dort erbrachten Referenzen.

Ausgehend von den oben genannten Veröffentlichungen wurde untersucht, wie sich die Prävalenz von T2DM mit zunehmendem Alter verhält. Ergänzend hierzu wurde eine spezifische Recherche in den einschlägigen Suchmaschinen (Google und Google Scholar) sowie in der Fachliteratur durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden dabei „Alter“+, „Diabetes“, „Diabetes“+, „Entwicklung“ und „Diabetes“+, „Senioren“ genutzt.

Zur Beschreibung der Entwicklung der Prävalenz für T2DM wurde auf Daten des statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt 2015) sowie auf Veröffentlichungen von Wilke et al. (Wilke et al. 2013; Wilke et al. 2014) zurück gegriffen. Zur Evaluation weiterer Einflussfaktoren wurde eine weitere Recherche in der Fachliteratur durchgeführt.

Spezifisch für die kardiovaskulären Risikofaktoren wurde eine orientierende Handsuche nach entsprechenden Publikationen und Leitlinien durchgeführt.

### 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. Abaira C., Colwell J.A., Nuttall F.Q. et al. 1995. *Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM): Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes.* Diabetes Care 18 (8), S. 1113–1123.
2. ACCORD Study Group 2008. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes.* The New England Journal of Medicine 358 (24), S. 2545–2559.
3. ADVANCE Collaborative Group 2008. *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.* The New England Journal of Medicine 358 (24), S. 2560–2572.

4. BÄK, KBV und AWMF 2013a. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: Version 1*. Verfügbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
5. BÄK, KBV und AWMF 2013b. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 4*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, abgerufen am: 21.07.2015.
6. Berthold H. K., Gouni-Berthold I. und Bestehorn K. 2007. *Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox*. Verfügbar unter: <http://data.aerzteblatt.org/pdf/104/13/a861.pdf>, abgerufen am: 20.05.2015.
7. Burger M. und Tiemann F. 2005. *Diabetes mellitus in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme nach Daten des telefonischen Gesundheitssurveys 2003*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 48 (11), S. 1242–1249.
8. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf), abgerufen am: 23.12.2015.
9. Emerging Risk Factors Collaboration 2015. *Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality*. JAMA 314 (1), S. 52–60.
10. G-BA 2012. *Zusammenfassende Dokumentation Stand: 12. Juni 2012 I über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Linagliptin vom 29. März 2012*. Verfügbar unter: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
11. Grimaldi A., Grange V., Allanic H. et al. 2000. *Epidemiological analysis of patients with Type 2 diabetes in France*. Journal of Diabetes and its Complications 14 (5), S. 242–249.
12. Haffner S. M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K. und Laakso M. 1998. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. The New England Journal of Medicine 339 (4), S. 229–234.
13. Hauner H., Hanisch J., Bramlage P. et al. 2008. *Prevalence of Undiagnosed Type-2-Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in German Primary Care: Data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)*. Experimental Clinical Endocrinol Diabetes 116 (1), S. 18–25.
14. Heidemann C., Kroll L., Icks A., Lampert T. und Scheidt-Nave C. 2009. *Prevalence of known diabetes in German adults aged 25-69 years: results from national health surveys over 15 years*. Diabetic Medicine 26 (6), S. 655–658.
15. Icks A., Dickhaus T., Hormann A. et al. 2009. *Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry*. Diabetologia 52 (9), S. 1836–1841.

16. IMS Health 2015a. *IMS® Disease Analyzer: Patientenpotenziale im Diabetes Markt. Data on file.*
17. IMS Health 2015b. *IMS® Disease Analyzer: Übertragbarkeit der Studienpopulation der Studienpopulation der „EMPA REG OUTCOME“-Studie auf die deutsche Versorgungssituation. Data on file.*
18. Inzucchi S. E., Zinman B., Wanner C. et al. 2015. *SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials.* Diabetes and Vascular Disease Research 12 (2), S. 90–100.
19. Janka H. U. 2011. *Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus*, in: Häring H.-U. et al. (Hrsg.), *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 354–363.
20. Kostev K., Haas G. und Richter H. 2012. *Datenbankbasierte Untersuchung zur Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Typ-2-Diabetes-Patienten.* Verfügbar unter: [http://www.imshealth.com/ims/Global/EMEA/Austria%20and%20Germany/Corporate/IMS%20Artikel%20in%20den%20Medien/pdf/2012\\_04\\_IMS%20Artikel\\_MVF.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/EMEA/Austria%20and%20Germany/Corporate/IMS%20Artikel%20in%20den%20Medien/pdf/2012_04_IMS%20Artikel_MVF.pdf), abgerufen am: 06.08.2015.
21. Merck 2014. *Fachinformation Glucophage® 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Dezember 2014.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
22. Monami M., Genovese S. und Mannucci E. 2013. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials.* Diabetes, Obesity and Metabolism 15 (10), S. 938–953.
23. Smiley T., Oh P. und Shane L. G. 2001. *The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes: a systematic review.* The Canadian Journal of Cardiology 17 (7), S. 797–805.
24. Statistisches Bundesamt 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.* Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 02.06.2015.
25. Weckbach S., Findeisen H. M., Schoenberg S. O. et al. 2009. *Systemic cardiovascular complications in patients with long-standing diabetes mellitus: comprehensive assessment with whole-body magnetic resonance imaging/magnetic resonance angiography.* Investigative radiology 44 (4), S. 242–250.
26. Wilke T., Ahrendt P., Schwartz D., Linder R., Ahrens S. und Verheyen F. 2013. *Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland: Eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten.* Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946) 138 (3), S. 69–75.
27. Wilke T., Groth A., Fuchs A. et al. 2014. *Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients.* Diabetes Research and Clinical Practice 106 (2), S. 275–285.
28. Wittchen H. U., Pieper L., Eichler T. und Klotsche J. 2007. *Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten.* Verfügbar unter:

[http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen\\_Versorgung.pdf](http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen_Versorgung.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.

29. Zinman B., Inzucchi S. E., Lachin J. M. et al. 2014. *Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)*. Cardiovascular Diabetology 13 (na), S. 102.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### Zusammenfassung 3.3

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Empagliflozin/Metformin + Standard of Care <sup>1</sup>	464.747	Untere Grenze: <sup>2</sup> 975,35 €  Obere Grenze: <sup>3</sup> 4.122,48€
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Placebo + Standard of Care <sup>1</sup>	464.747	Untere Grenze: <sup>2</sup> 271,56 €  Obere Grenze: <sup>3</sup> 3.418,69 €

<sup>1</sup>„Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall

<p>in der Vorgeschichte und pAVK.</p> <p><sup>2</sup>Untere Grenze definiert als ein Patient, der eine medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), einem Statin sowie Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten hat.</p> <p><sup>3</sup> Obere Grenze definiert als ein Patient, der eine medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), Statin, Acetylsalicylsäure (ASS), DPP-4-Hemmer, Humaninsulin (inkl. zusätzlich notwendiger Leistungen), Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Aldosteronantagonisten, orale Antikoagulanzen, Allopurinol sowie Pregabalin erhalten hat.</p>	
--	--

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Metformin + Standard of Care</b>				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	2x täglich       Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo + Standard of Care</b>				
Placebo + Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.			
<sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen von Empagliflozin/Metformin (EMA 2015)

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der täglichen oralen Einnahme von Empagliflozin/Metformin und einer patientenindividuellen Einnahme der Begleit- und Hintergrundtherapie.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Metformin + Standard of Care</b>			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015) + Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	2x täglich Kontinuierlich          Patienten-individuell unterschiedlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo + Standard of Care</b>			
Placebo+ Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Kontinuierlich	365
<b>Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	Keine Abweichung zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß der nationalen Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.			
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)

<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Metformin + Standard of Care</b>				
Empagliflozin/Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	365	2x 5 mg/850 mg oder 2x 5 mg/1.000 mg oder 2x 12,5 mg/850 mg oder 2x 12,5 mg/1.000 mg	<b>Verbrauch pro Tag*Tage:</b> 2 x 5 mg/850 mg x 365 = 3.650 mg/620.500 mg oder 2 x 5 mg/1.000 mg x 365 = 3.650 mg/730.000 mg oder 2 x 12,5 mg/850 mg x 365 = 9.125 mg/620.500 mg oder 2 x 12,5 mg/1.000 mg x 365 = 9.125 mg/730.000 mg  <b>Spanne:</b> 3.650 mg/620.500 mg bis 9.125 mg/730.000 mg
+Standard of Care <sup>1</sup>		365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo + Standard of Care</b>				
Placebo + Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß den relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.				
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.				

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

Die empfohlene Dosis von Empagliflozin/Metformin beträgt eine Tablette zweimal täglich. Die Dosierung sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit unter Verwendung der empfohlenen Tagesdosis von

10 mg oder 25 mg Empagliflozin festgelegt werden, wobei die empfohlene maximale Tagesdosis von Metformin nicht überschritten werden sollte (EMA 2015).

Für die Begleit- und Hintergrundtherapie ergeben sich Dosierungsempfehlungen im jeweiligen Anwendungsgebiet gemäß den Fachinformationen (siehe <http://www.fachinfo.de/>).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Metformin + Standard of Care<sup>1</sup></b>		
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183713)	75,09 € (5 mg/850 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183736)	224,65 € (5 mg/850 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183759)	75,09 € (5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183765)	224,65 € (5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183788)	75,09 € (12,5 mg/850 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, PZN 11183794)	224,65 € (12,5 mg/850 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183819)	75,09 € (12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 60 Stück)	69,77 €
Boeinger Ingelheim (Synjardy® 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, PZN 11183825)	224,65 € (12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten, 200 Stück)	211,05 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo + Standard of Care<sup>1</sup></b>		
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Quelle: Preis und Produktstand: 15.01.2016 (Lauer-Fischer 2016a, 2016b) <sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß der nationalen Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte,		

Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Zur Darstellung der Kosten von Empagliflozin/Metformin und seiner möglichen Kombinationspartner wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet. Zur Darstellung der Kosten der Begleit- und Hintergrundtherapie (Standard of Care) wurde ausgehend von den Festbeträgen bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

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

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

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

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

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

Für Jardiance® fallen nach § 130a SGB V gesetzliche Herstellerabschläge in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ohne Mehrwertsteuer) an. Für die weiteren festbetragsgeregelten Arzneimittel wurde der jeweilige Herstellerrabatt der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2016a, 2016b).

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

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

Die in Tabelle 3- H dargestellten Kosten stellen die Kosten der möglichen Begleit- und Hintergrundtherapie für die Erhaltungsdosis im jeweiligen Anwendungsgebiet im Rahmen der Therapie von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko dar.

Tabelle 3- H: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauertaxe angegebenen Preisen

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten
Empagliflozin	5 mg/850 mg	200 Stück	-	211,05 €
	5 mg/1.000 mg	200 Stück	-	211,05 €
	12,5 mg/850 mg	200 Stück	-	211,05 €
	12,5 mg/1.000 mg	200 Stück	-	211,05 €
Metformin	500 mg	180 Stück	16,18 €	14,00 €
	850 mg	180 Stück	18,05 €	15,72 €
	1.000 mg	180 Stück	18,78 €	16,39 €
Glibenclamid	1,75 mg	180 Stück	14,49 €	12,44 €
	3,5 mg	180 Stück	14,93 €	12,85 €
Glimepirid	1 mg	180 Stück	16,87 €	14,64 €
	2 mg	180 Stück	27,18 €	24,13 €
	3 mg	180 Stück	39,53 €	35,50 €
	4 mg	180 Stück	50,35 €	45,47 €
	6 mg	180 Stück	82,53 €	75,10 €
Saxagliptin	2,5 mg	98 Stück	-	136,08 €
	5 mg	98 Stück	-	136,08 €
Saxagliptin/Metformin	2,5 mg/850 mg	196 Stück	-	136,08 €
	2,5 mg/1.000 mg	196 Stück	-	136,08 €
Sitagliptin	25 mg	98 Stück	-	45,69 €
	50 mg	98 Stück	-	82,17 €
	100 mg	98 Stück	-	155,12 €
Sitagliptin/Metformin	50 mg/850 mg	196 Stück	-	155,12 €
	50 mg/1.000 mg	196 Stück	-	155,12 €
Exenatide Fertigspritzen	2 mg	12 Stück	-	335,26 €
Exenatide Injektionslösung	0,3 mg	1 Stück	-	114,91 €
	0,6 mg	3 Stück	-	326,30 €
Liraglutid	18 mg/3 ml	10 Stück	-	537,88 €
Dulaglutid	0,75 mg	4 Stück	-	157,32 €
	1,5 mg	12 Stück	-	453,50 €
Albiglutid	30 mg	12 Stück	-	335,26 €
	50 mg	12 Stück	-	335,26 €
Humaninsulin (normal) Fertigpen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €

Humaninsulin (basal) Fertipen	300 IU/ 10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Humaninsulin (kombiniert) Fertipen	300 IU/10 ml	10 Stück	89,64 €	81,65 €
Metoprolol	100 mg	100 Stück	13,77 €	11,78 €
Bisoprolol	10 mg	100 Stück	15,80 €	13,65 €
Atenolol	100 mg	100 Stück	26,80 €	23,21 €
Nebivolol	5 mg	100 Stück	13,97 €	11,96 €
Betaxolol	20 mg	100 Stück	14,43 €	12,39 €
Propranolol	80 mg	100 Stück	21,93 €	19,29 €
Celiprolol	200 mg	100 Stück	13,97 €	11,96 €
Carvedilol	50 mg	100 Stück	26,22 €	23,24 €
Ramipril	10 mg	100 Stück	15,59 €	13,45 €
Enalapril	20 mg	100 Stück	16,71 €	14,49 €
Lisinopril	20 mg	100 Stück	16,54 €	14,33 €
Captopril	100 mg	100 Stück	16,20 €	14,02 €
Benazepril	10 mg	98 Stück	16,96 €	14,72 €
Fosinopril	20 mg	100 Stück	15,59 €	13,46 €
Quinapril	20 mg	100 Stück	16,36 €	14,16 €
Losartan	100 mg	98 Stück	34,00 €	30,41 €
Valsartan	160 mg	98 Stück	33,58 €	30,02 €
Candesartan	32 mg	98 Stück	35,52 €	31,81 €
Irbesartan	300 mg	98 Stück	32,90 €	29,40 €
Olmesartan	20 mg	98 Stück	29,60 €	26,36 €
Telmisartan	80 mg	98 Stück	32,30 €	28,84 €
Eprosartan	600 mg	98 Stück	30,31 €	27,01 €
Azilsartan	40 mg	98 Stück	28,80 €	25,62 €
Simvastatin	40 mg	100 Stück	23,97 €	21,17 €
Pravastatin	40 mg	100 Stück	24,95 €	22,07 €
Fluvastatin	80 mg	100 Stück	25,94 €	22,99 €
Lovastatin	40 mg	100 Stück	25,94 €	22,99 €
Atorvastatin	40 mg	100 Stück	24,95 €	22,07 €
Acetylsalicylsäure	100 mg	100 Stück	7,50 €	5,55 €
Nifedipin	40 mg	100 Stück	27,9 €	24,82 €
Nitrendipin	20 mg	100 Stück	14,76 €	12,69 €
Amlodipin	10 mg	100 Stück	15,16 €	13,06 €
Felodipin	10 mg	100 Stück	49,59 €	44,77 €
Lercanidipin	20 mg	100 Stück	14,92 €	12,84 €

Hydrochlorothiazid	25 mg	100 Stück	16,02 €	13,85 €
Xipamid	20 mg	100 Stück	17,67 €	15,37 €
Indapamid	2,5 mg	100 Stück	31,01 €	27,66 €
Chlortalidon	50 mg	100 Stück	17,67 €	15,37 €
Furosemid	40 mg	100 Stück	13,88 €	11,88 €
Torasemid	10 mg	100 Stück	16,34 €	14,15 €
Piretanid	6 mg	100 Stück	30,68 €	27,35 €
Spironolacton	100 mg	100 Stück	29,96 €	24,82 €
Eplerenon	50 mg	100 Stück	-	246,24 €
Clopidogrel	75 mg	100 Stück	50,49 €	45,59 €
Prasugrel	10 mg	98 Stück	-	265,53 €
Ticagrelor	90 mg	168 Stück	-	221,62 €
Phenprocoumon	3 mg	100 Stück	18,03 €	15,70 €
Warfarin	5 mg	100 Stück	18,03 €	15,70 €
Dabigatran	110 mg	180 Stück	-	301,82 €
Rivaroxaban	20 mg	98 Stück	-	277,93 €
Apixaban	5 mg	200 Stück	-	268,40 €
Pregabalin	300 mg	100 Stück	-	127,22 €
Allopurinol	300 mg	100 Stück	15,36 €	13,24 €
Quelle: Festbetragspreise (GKV-Spitzenverband 2015); Preis und Produktstand: 15.01.2016 (Lauer-Fischer 2016a, 2016b)				

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt*



*werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*



Die Angaben in Tabelle 3-7 zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden für das zu bewertende Arzneimittel aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (EMA 2015).

### **Empagliflozin/Metformin + Standard of Care**

Aufgrund des Wirkmechanismus von Empagliflozin hängt die Wirksamkeit von der Nierenfunktion ab. Deshalb wird bei der Anwendung von Empagliflozin/Metformin gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation eine Kontrolle der Nierenfunktion nach folgendem Schema empfohlen (EMA 2015):

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

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

### **Placebo + Standard of Care**

Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Therapie mit Placebo + Standard of Care wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht dargestellt, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind.

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

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nierenfunktionstest: Kreatinin-Messung (EBM-Ziffer 32066) <sup>1</sup>	0,25 €
Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin (Einmalnadeln/Packung = 100 Stk., 22,80 € Packung) <sup>2</sup>	0,23 €
Plasmaglukosemessung: Teststreifen (Teststreifen/Packung = 50 St., 12,00 € Packung) <sup>2</sup>	0,24 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Plasmaglukosemessung: Lanzetten (Lanzetten/Packung = 200 St., 3,80 €/Packung) <sup>2</sup>	0,02 €
Zusätzliche GKV-Leistungen für SoC	Patientenindividuell unterschiedlich
<sup>1</sup> Kosten pro Leistung laut EBM-Katalog (KBV 2015) <sup>2</sup> Gemäß G-BA Beschluss vom 23.01.2014 (G-BA 2014b) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

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

Für eine Therapie mit Empagliflozin ist mittels Kreatininmessung die Kontrolle der Nierenfunktion vorgesehen (EBM Ziffer 32066).

### Humaninsulin

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

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

Für Humaninsulin ergeben sich jährliche Kosten durch Blutzuckerteststreifen (87,60 €–262,80 €), Lanzetten (6,94 €–20,80 €), Einmalnadeln für Fertipens (83,22 €–166,44 €) sowie einmalige Anschaffungskosten eines Blutzuckermessgerätes (9,90 €–279,00 €). Da bei einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin (mit oder ohne Metformin) Einsparungen von Humaninsulin gegenüber einer Therapie ohne Empagliflozin generiert werden (Zinman et al. 2015), werden die Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, die im Rahmen einer Therapie mit Humaninsulin anfallen, hier genannt.

**Standard of Care**

## Patientenindividuelle Kosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Metformin + Standard of Care</b>				
Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)	T2DM-Patienten mit hohem kardio- vaskulärem Risiko	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serum- wertes)	Im ersten Jahr: 0,50 €  Ab dem zweiten Jahr: 0,25 €	Im ersten Jahr: 232.373,50 €  Ab dem zweiten Jahr: 116.186,75€
Standard of Care <sup>1</sup>		Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo + Standard of Care</b>				
Placebo + Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardio- vaskulärem Risiko	Patientenindividuell unterschiedlich		

<sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß der nationalen Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.

EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Empagliflozin/Metformin + Standard of Care</b>			
Empagliflozin/ Metformin Synjardy® 5 mg/850 mg / 5 mg/1.000 mg / 12,5 mg/850 mg / 12,5 mg/ 1.000 mg Filmtabletten (EMA 2015)+  Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Untere Grenze <sup>2</sup> : 975,35 €  Obere Grenze <sup>3</sup> : 4.122,48 €	Untere Grenze <sup>2</sup> : 453.291.892,72 €  Obere Grenze <sup>3</sup> : 1.915.910.454,77 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Placebo + Standard of Care</b>			
Placebo + Standard of Care <sup>1</sup>	T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko	Untere Grenze <sup>2</sup> : 271,56 €  Obere Grenze <sup>3</sup> : 3.418,69 €	Untere Grenze <sup>2</sup> : 126.208.019,87 €  Obere Grenze <sup>3</sup> : 1.588.826.581,91 €
<sup>1</sup> „Standard of Care“ definiert als patientenindividuelle Hintergrundtherapie gemäß der relevanten Leitlinien zur Behandlung des T2DM und anderer kardiovaskulärer Risiken, um Symptome und Folgekomplikationen zu lindern bzw. zu vermeiden. Die Kosten der Therapie bemessen sich am Ausmaß der patientenindividuellen Vorerkrankung, bestehend aus Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorge-			

schichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.

<sup>2</sup> Untere Grenze definiert als ein Patient, der eine medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, einem Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), einem Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), einem Statin sowie Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten hat.

<sup>3</sup> Obere Grenze definiert als ein Patient, der eine medikamentöse Therapie bestehend aus z.B. Metformin, Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), Statin, Acetylsalicylsäure (ASS), DPP-4-Hemmer, Humaninsulin (inkl. zusätzlich notwendiger Leistungen), Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Aldosteronantagonisten, orale Antikoagulanzen, Allopurinol sowie Pregabalin erhalten hat..

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus

Die dargestellten Jahrestherapiekosten geben eine zu erwartende Kostenspanne der Behandlung von T2DM-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko an. Zur Operationalisierung der Kosten gemäß der gültigen Leitlinien (BÄK et al. 2011, 2013; BÄK, KBV, AWMF 2013; DEGAM 2014; Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009; DOG und BVA 2011; Hamm 2004) wurden an der unteren Grenze die Kosten der medikamentösen Therapie von Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko dargestellt und an der oberen Grenze die Kosten der zu erwartenden medikamentösen Therapie von Typ-2-Diabetikern, die mehrere kardiovaskuläre Risikokategorien, stärkere Ausprägungen und weitere Risikofaktoren vorweisen.

Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Wirkstoffe in den dargestellten Substanzklassen wurde zur Berechnung der Kosten die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung gemäß der Fachinformation auf Basis des gültigen Festbetrages zugrunde gelegt. Diese in Tabelle 3-H dargestellten Kosten wurden dann auf Basis ihrer Verordnungshäufigkeit im Arzneiverordnungsreport (AVR) zugrunde gelegt und gewichtet (Freichel und Mengel 2015).

Bei der Berechnung der Kosten der intensivierten, medikamentösen Therapie von Typ-2-Diabetikern, die mehrere kardiovaskuläre Risikokategorien, stärkere Ausprägungen und weitere Risikofaktoren vorweisen, wurde eine Kombination der folgenden Wirkstoffe als obere Grenze zugrunde gelegt: Kombination aus Metformin, Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer), Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker), Statin, Acetylsalicylsäure (ASS), DPP-4-Hemmer, Humaninsulin (inkl. zusätzlich notwendiger Leistungen), Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Aldosteronantagonisten, orale Antikoagulanzen, Allopurinol sowie Pregabalin.

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

Für Placebo fallen keine Kosten an.

Für Glibenclamid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärke 3,5 mg herangezogen (12,85 € für 180 Tabletten à 3,5 mg). Bei einem täglichen Verbrauch von 1,75 mg bis 10,5 mg gemäß der Fachinformation werden von dieser Packungsgröße pro Patient und Jahr 1,01 bis 6,08 Packungen benötigt (12,98 € bis 78,13 €).

Für Glimepirid wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärken 1 mg und 6 mg herangezogen (14,63 € für 180 Tabletten à 1 mg und 75,10 € für 180 Tabletten à 6 mg). Bei einem täglichen Verbrauch von 1 mg bis 6 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 2,03 Packungen pro Patient benötigt (29,70 € bis 152,45 €).

Für Metformin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Wirkstärken 500 mg und 1.000 mg herangezogen (16,39 € für 180 Tabletten à 1.000 mg). Für diese Handelsform werden bei einem täglichen Verbrauch von 1.000 mg bis 3.000 mg gemäß der Fachinformation pro Patient und Jahr 4,06 bis 6,08 Packungen benötigt (33,17 € bis 99,65 €).

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

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

Auf Basis einen verordnungsgewichteten Verbrauchs der genannten DPP-4-Hemmer ergeben sich Jahrestherapiekosten der GKV in Höhe von 570,74 €

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

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



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

Für Dulaglutid wurde für den GKV-relevanten Preis die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die Handelsform 1,5 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (453,50 € für 12 Fertigspritzen) zu Grunde gelegt. Bei einem wöchentlichen Verbrauch von 1,5 mg gemäß der Fachinformation werden pro Patient und Jahr 4,33 Packungen pro Patient benötigt (1.965,17 €).

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

In der Leitlinienrecherche des IQWiG bei einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen wird zunächst empfohlen mit einem Basalinsulin einmal täglich zu beginnen (IQWiG 2011). Daher wurde für Humaninsulin zur Berechnung der Jahrestherapiekosten als zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der Festbetrag der intermediär wirkenden Humaninsuline herangezogen (Handelsform 100 IU Injektionslösung, 10x3 ml Fertigspritzen à 81,65 € GKV-relevante Kosten pro Packung). Bei einem täglichen Verbrauch von 38,15 I.U. bis 76,3 I.U. werden von dieser Packungsgröße pro Patient pro Jahr 4,64 Packungen bis 9,28 Packungen benötigt (378,86 € bis 757,71 €). Bei einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wird ein erhöhter Verbrauch an Humaninsulin in Höhe von 90 I.U. pro Tag angenommen. Dadurch ergeben sich maximale Therapiekosten in Höhe von 1.344,11 € (inkl. zusätzlich notwendiger Leistungen) pro Jahr.

Für Betablocker wurden die Gesamtkosten für die GKV verordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die verordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 53,27 €

Für ACE-Hemmer wurden die Gesamtkosten für die GKV verordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die verordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 49,46 €

Für Angiotensinrezeptorantagonisten wurden die Gesamtkosten für die GKV verordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die verordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 113,85 €

Für Statine wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 82,03 €

Für ASS wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 20,23 €

Für Thiaziddiuretika wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 53,04 €

Für Schleifendiuretika wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 49,36 €

Für Aldosteronantagonisten wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 179,47 €

Für Kalziumantagonisten wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 64,28€

Für ADP-Rezeptorantagonisten wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 290,56 €

Für orale Antikoagulanzen wurden die Gesamtkosten für die GKV ordnungsgewichtet berechnet. Dazu wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße der im AVR abgebildeten Wirkstoffe zu Grunde gelegt. Die ordnungsgewichteten Kosten der GKV betragen 421,31 €

Für Pregabalin wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste ordnungsfähige Packungsgröße in der Wirkstärke 300 mg zu Grunde gelegt. Die GKV-relevanten Kosten betragen pro Jahr 464,21 €

Für Allopurinol wurde für den GKV-relevanten Preis jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße auf Basis des gültigen Festbetrages zu Grunde gelegt. Die GKV-relevanten Kosten betragen pro Jahr 48,33 €

Im dargestellten Kostenvergleich wurde zum Zweck der Komplexitätsreduktion darauf verzichtet, sämtliche denkbaren Kombinationen freier Wirkstoffe in unterschiedlichen Dosierungen abzubilden. Es wurde die Annahme zugrunde gelegt, dass die Kosten der Begleit- und Hintergrundtherapie in der Kombination mit Empagliflozin/Metformin oder Placebo identisch sind. Der dargelegte Kostenunterschied begründet sich dadurch ausschließlich durch die Kosten einer Therapie mit Empagliflozin/Metformin.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch den Einsatz von Empagliflozin zusätzliche Kosteneinsparungen gegenüber der Standardtherapie generiert werden können, wodurch die Kostenbelastung der GKV durch einen verminderten Einsatz von grundlegenden medikamentösen Therapien für Typ-2-Diabetiker mit hohem kardiovaskulärem Risiko reduziert wird (Zinman et al. 2015).

Neben Einsparungen von reinen Arzneimittelkosten kommt es durch die Therapie mit Empagliflozin/Metformin zudem zu Einsparungen für die GKV durch eine statistisch signifikante Reduktion von z.B. Hospitalisierung in Folge von Herzinsuffizienz (Zinman et al. 2015). Zugck et al. quantifizieren die durchschnittlichen Kosten der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Anzahl der Arztbesuche beim Internisten und Art der Behandlung mit rund 14.500 € pro Jahr inflationsbereinigt für das Jahr 2014 (Zugck et al. 2010).

### 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.*

#### Erwartete Versorgungsanteile

Auf die Versorgungsanteile von Typ-2-Diabetikern ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wurde bereits in den Modulen 3A und 3B eingegangen.

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

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

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

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

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren auf den entsprechenden

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe 2016 (Lauer-Fischer 2016a, 2016b). Für die Festbeträge wurden die Preise des GKV-Spitzenverbandes herangezogen (GKV-Spitzenverband 2015).

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

Die Informationen zur Zielpopulation (Patienten pro Empagliflozin-Kombinationstherapie) wurden aus Modul 3A und 3B.

### 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. BÄK, KBV und AWMF 2011. *Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung: Version 1.2*. Verfügbar unter: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/nvl-t2d-neuro-lang.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/nvl-t2d-neuro-lang.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
2. BÄK, KBV und AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: Version 1*. Verfügbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>, abgerufen am: 05.06.2014.
3. BÄK, KBV, AWMF 2013. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung (1. Auflage, Version 7) (Gültigkeit abgelaufen)*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-ers7-lang.pdf>, abgerufen am: 10.12.2015.
4. BMJV 1988. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer*. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_\\_\\_130a.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___130a.html), abgerufen am: 17.06.2015.
5. DEGAM 2014. *Schlaganfall: Kurzversion Nr. 8*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011k\\_S3\\_Schlaganfall\\_2014-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011k_S3_Schlaganfall_2014-03.pdf), abgerufen am: 21.01.2015.
6. Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2009. *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK): [Gültigkeit abgelaufen]*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-)

- 003\_S3\_Diagnostik\_und\_Therapie\_der\_peripheren\_arteriellen\_Verschlusskrankheit\_PAV\_K\_abgelaufen\_01.pdf, abgerufen am: 10.12.2015.
7. DOG und BVA 2011. *Diabetische Retinopathie: Leitlinie Nr. 20*. Verfügbar unter: [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/08/Leitlinie-Nr.-20-Diabetische-Retinopathie\\_.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/08/Leitlinie-Nr.-20-Diabetische-Retinopathie_.pdf), abgerufen am: 16.07.2015.
  8. EMA 2015. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf), abgerufen am: 23.12.2015.
  9. Freichel M. und Mengel K. 2015. *Antidiabetika*, in: Schwabe U. und Paffrath D. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 399–424.
  10. G-BA 2014a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2652/2014-01-23\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin\\_2013-04-01-D-050\\_TK\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2652/2014-01-23_AM-RL-XII_Saxagliptin_2013-04-01-D-050_TK_TrG.pdf), abgerufen am: 24.06.2014.
  11. G-BA 2014b. *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. Vom 24. Januar 2014*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1914/2014-01-23\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_5b\\_2012-09-01-D-035\\_TK\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1914/2014-01-23_AM-RL-XII_Linagliptin_5b_2012-09-01-D-035_TK_BAnz.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
  12. GKV-Spitzenverband 2015. *Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen: Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V: Stand 01.10.2015*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbetrage\\_1/festbetrage\\_weitere\\_uebersichten\\_/Linien\\_20151001\\_sort\\_FB-Gruppe.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbetrage_1/festbetrage_weitere_uebersichten_/Linien_20151001_sort_FB-Gruppe.pdf), abgerufen am: 07.12.2015.
  13. Hamm C. W. 2004. *Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS): Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung*. Zeitschrift für Kardiologie 93 (4), S. 324–341.
  14. IQWiG 2011. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht. Auftrag V09-04 Version 1.0 Stand: 07.11.2011*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/V09-04\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche\\_und-bewertung\\_fuer\\_das\\_DMP\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), abgerufen am: 05.06.2014.
  15. KBV 2015. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2015*. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2015.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2015.pdf), abgerufen am: 04.12.2015.
  16. Lauer-Fischer 2016a. *Empagliflozin Preis und Produktstand 15.01.2016*. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>, abgerufen am: 18.01.2016.
  17. Lauer-Fischer 2016b. *Modul 3D Jardiance, Modul 3C Synjardy Preis und Produktstand 15.01.2016*,

18. Lilly Deutschland 2015. *Fachinformation Huminsulin® 100 IE/ml Injektionslösung in Durchstechflasche/ Patrone/ KwikPen: April 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 23.11.2015.
19. Matthaei S., Bierwirth R., Fritsche A. et al. 2009. *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009 (4), S. 32–64.
20. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. 2015. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes: Epub ahead of print*. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720#t=article>, abgerufen am: 27.10.2015.
21. Zugck C., Müller A., Helms T. M. et al. 2010. *Gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz: Analyse bundesweiter Daten*. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2010 (135), S. 633–638.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

#### Anwendungsgebiete

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

- *bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.*
- *bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden*

- Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (...).*
- *bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.*

## **Dosierung und Art der Anwendung**

### **Dosierung**

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

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

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



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

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

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

**Besondere Patientengruppen*****Nierenfunktionsstörung***

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

***Leberfunktionsstörung***

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

***Ältere Patienten***

*Aufgrund des Wirkmechanismus führt eine verminderte Nierenfunktion zu einer verringerten Wirksamkeit von Empagliflozin. Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte Synjardy bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Nierenfunktion muss überwacht werden, um insbesondere bei älteren Patienten eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern (...). Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sollte das erhöhte Risiko eines Volumenmangels berücksichtigt werden (...). Bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, wird der Beginn der Therapie mit Empagliflozin wegen der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...).*

***Kinder und Jugendliche***

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

### Art der Anwendung

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

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

### Gegenanzeigen

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

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemein

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

### **Laktatazidose**

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

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

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

### **Diagnose**

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

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

### **Nierenfunktionsstörung**

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

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

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

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

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

### **Herzfunktion**

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

### **Leberschädigung**

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

### **Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel**

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

### **Chirurgische Eingriffe**

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

### **Risiko für einen Volumenmangel**

*Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (...). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer*

*Erkrankung, mit Antihypertonika behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind.*

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

### **Harnwegsinfektionen**

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

### **Ältere Patienten**

*Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...).*

### **Herzinsuffizienz**

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

### **Auswertungen von Urin-Laboruntersuchungen**

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

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

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

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

### **Empagliflozin**

#### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

##### ***Diuretika***

*Da Synjardy Empagliflozin enthält, kann es den diuretischen Effekt von Thiazid- und Schleifendiuretika verstärken und das Risiko einer Dehydratation und Hypotonie erhöhen (...).*

##### ***Insulin und Insulin-Sekretagoga***

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

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Empagliflozin*

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

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

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

*Eine Wechselwirkungsstudie mit Gemfibrozil, einem in-vitro-Inhibitor von OAT3- und OATP1B1/1B3-Transportern, zeigte, dass sich die C<sub>max</sub> von Empagliflozin nach gleichzeitiger Anwendung um 15 % und die AUC um 59 % erhöhte. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.*

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

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

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

### *Wirkungen von Empagliflozin auf andere Arzneimittel*

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

*In therapeutischen Dosen bewirkt Empagliflozin keine Hemmung von P-gp. Basierend auf in-vitro-Studien gilt es als unwahrscheinlich, dass Empagliflozin Wechselwirkungen mit anderen*

*P-gp-Substraten hervorruft. Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, einem P-gp-Substrat, mit Empagliflozin führte zu einer Erhöhung der AUC von Digoxin um 6 % und zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> um 14 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft.*

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

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

## **Metformin**

### ***Nicht empfohlene Kombinationen***

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

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

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

### ***Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist***

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

### ***Insulin und Insulin-Sekretagoga***

*Insulin und Insulin-Sekretagoga, wie z. B. Sulfonylharnstoffe, können das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin muss daher unter Um-*



*ständen die Dosis des Insulins oder Insulin-Sekretagogums reduziert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (...).*

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

*Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels oder von Empagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Empagliflozin in der Spätphase der Gestation in sehr geringem Ausmaß die Plazenta passiert, ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die frühe embryonale Entwicklung. Jedoch zeigten tierexperimentelle Studien unerwünschte Wirkungen auf die postnatale Entwicklung. Eine begrenzte Anzahl von Daten lässt vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko angeborener Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit der Kombination von Empagliflozin und Metformin oder mit Metformin allein haben nur bei höheren Dosen von Metformin allein eine Reproduktionstoxizität gezeigt.*

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

### **Stillzeit**

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

*Dieses Arzneimittel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.*

### **Fertilität**

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

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

*Synjardy hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Hypoglykämie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu*

*vermeiden, insbesondere wenn Synjardy in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

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

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

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

In Tabelle 3-I sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-Risk-Management-Plans angeführt (EMA 2015b). Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) gehen keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hervor (EMA 2015a).

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskuläre Sicherheit)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
Kombination mit GLP-1 Analoga	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	keine
Langzeitsicherheit bzgl. Melanomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Verschreibungspflichtiges Medikament	keine
<p>Quelle: (EMA 2015c)            EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); GLP-1: Glucagon-like Peptid 1;            T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p>		

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

Studie/Aktivität Titel, Studiennummer	Ziel	Sicherheits- anliegen	Status	Einreichungs- datum vom Interim- und Abschlussbericht
Kardiovaskuläre Endpunkt-Studie zur kardio- vaskulären Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (1245.25)	Bewertung der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit und Wirksamkeit von Empagliflozin bei Patienten mit T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko	Langzeitsicherheit (besonders kardiovaskuläre), Dyslipidämie, Kombination mit GLP-1-Analoga, Tumore der Harnwege, Knochenbrüche, fehlende Informationen zur Langzeitsicherheit bzgl. Melanom	Be- endet	Ereignis gesteuert, finale Ergebnisse 4. Quartal 2015 (Boehringer Ingelheim 2015)
PASS (1245.96) Bewertung des Risikos für Nieren- und Leberschäden, Genital- und Harnwegs- infektionen	Bewertung des Risikos für Harnwegs- und Genitalinfektionen, akute Nieren- und Leberschäden, die zur Hospitalisierung führen im Vergleich zu anderen Diabetesbehandlungen	Harnwegs- und Genitalinfektionen, Nieren- und Leberschäden	Geplant	Ist abhängig von Behandlungszahlen, der geschätzte Einreichungstermin wird im finalen Prüfplan festgelegt
PASS (1245.97) Bewertung des Risikos für maligne Tumore der Harnwege, zuvor Machbarkeits- bewertung	Bewertung des Risikos für Nieren- und Blasenkrebs bei mit Empagliflozin behandelten Patienten mit T2DM im Vergleich zu anderen Diabetesbehandlungen	Tumore der Harnwege	Geplant	Wird im finalen Prüfplan festgelegt
Quelle: (EMA 2015c)				

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4.1 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Synjardy<sup>®</sup> entnommen (EMA 2015c). Für die Erstellung der Abschnitte 3.4.2 und 3.4.3 wurde der EPAR verwendet.

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

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

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



4. EMA 2015c. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Synjardy: November 2015*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf), abgerufen am: 23.12.2015.