

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Albiglutid (Eperzan®)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 3 B**

*Typ 2 Diabetes*

*Add-on Kombinationstherapie mit Metformin*

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

Stand: 29.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
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 .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: zweckmäßige Vergleichstherapien .....	9
Tabelle 3-2: Zweckmäßige Vergleichstherapien.....	10
Tabelle 3-3: Übersicht über die HARMONY Studien 1-8.....	11
Tabelle 3-4: Zusammenstellung der G-BA Beschlüsse mit Angaben zur Zielpopulation.....	28
Tabelle 3-5: Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes in Prozent (nach Alter und Geschlecht). Entnommen aus Heidemann et al., 2013 ( <sup>133</sup> Heidemann et al. 2013).....	29
Tabelle 3-6: Entwicklung der GKV-versicherten Patientenpopulation in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) - DDD .....	50
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	56
Tabelle 3-16: 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).....	56
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-18 (Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung (Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 Summary table of risk minimisation measures“ des Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan; in kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Eperzan eingefügt.) .....	68

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2013 (Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes ( <sup>53</sup> Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013)) .....	19
Abbildung 3-2: HbA1c (%) über die Zeit (Mean (+/- SE), ohne Werte nach Notfallmedikation (ITT – OC) in HARMONY 3 .....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic Kidney Disease
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CVD	Cardiovascular Disease
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDZ	Deutsches Diabeteszentrum
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland –Welle 1
DGIM	Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4 (Enzym)
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichtserstattung des Bundes
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide
GSK	GlaxoSmithKline
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A1c

IDF	International Diabetes Federation
IE	Injektionseinheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
LAPTOP	Lantus <sup>®</sup> + Amaryl <sup>®</sup> + metformin vs. premixed* insulin in Patients with Type-2 diabetes mellitus after failing Oral treatment Pathways
Met	Metformin
NBZ	Nüchternblutzucker
NPG	Nüchternplasmaglukose
NYHA	New York Heart Association
O	Oral
OAD	Orales Antidiabetikum
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium/Glucose coTransporter
SGLT-2	Sodium-glucose linked transporter 2
SH	Sulfonylharnstoff
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TZD	Thiazolidinedion
WINEG	Wissenschaftliches Institutes der Techniker Krankenkasse
ZES	Zentrum für Sozialpolitik in Bremen
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.*

Im vorliegenden Dossier wird der Nutzen und Zusatznutzen von Albiglutid bei der Verbesserung der Blutzuckereinstellung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) dargestellt.

Albiglutid (Eperzan<sup>®</sup>) ist sowohl in der Mono- als auch in der Zweifach- und Dreifachkombinationstherapie zugelassen.

„Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

- Monotherapie  
Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.
- Kombinationstherapie  
In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.“ (<sup>1</sup>Fachinformation Eperzan<sup>®</sup> 2014)

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Indikation gemäß G-BA Beratung (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) in verschiedene Interventionen aufgeteilt. Diese und die entsprechenden Kodierungen A-D werden in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: zweckmäßige Vergleichstherapien

Kodierung	Intervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie ( <sup>2</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)
A	Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
C	Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>
D	Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	Humaninsulin + Metformin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>

### 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 von der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 03. Dezember 2012 statt (Vorgangsnummer: 2012-B-054) (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Nach Inkrafttreten des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften hat GlaxoSmithKline (GSK) eine erneute Beratungsanforderung gestellt (<sup>3</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Diese wurde von Seiten der Geschäftsstelle schriftlich beantwortet und ging am 26. September 2013 ein (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Die daraus hervorgehende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Albiglutid in seinen verschiedenen Anwendungsgebieten kann Tabelle 3-2 entnommen werden.

Tabelle 3-2: Zweckmäßige Vergleichstherapien

<b>Intervention</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)</b>
Albiglutid	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Albiglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
Albiglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>
Albiglutid + Insulin glargin ± orale Antidiabetika	Humaninsulin + Metformin <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>
Albiglutid + Thiazolidindion /Metformin, Albiglutid + Thiazolidindion*	-

\*Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des T2DM (<sup>5</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010) wird die Thiazolidindion-Kombinationstherapie nicht weiter berücksichtigt, da für die Gesetzliche Krankenversicherung keine Relevanz besteht. Für diese Kombinationstherapie wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und eine Dossievorlage ist nicht erforderlich.

*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.*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid in der Behandlung des T2DM wurde in einem umfassenden klinischen Phase-III-Programm, bestehend aus acht multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien (HARMONY 1-8), die insgesamt über 5000 Patienten einschlossen, untersucht (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Übersicht über die HARMONY Studien 1-8

Protokoll	Anzahl Patienten	Interventionen (Hintergrund Therapien)	Primärer Endpunkt: HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert (Studiendauer)
GLP112755/ HARMONY 1	310	<b>Albiglutid 30mg</b> (+Pioglitazon ± Met) vs. <b>Placebo</b> (+Pioglitazon ± Met)	Woche 52 (156 Wochen)
GLP112756/ HARMONY 2	309	<b>Albiglutid 30mg</b> vs. <b>Albiglutid 50mg</b> mit Auftitrierung an Woche 12 vs. <b>Placebo</b>	Woche 52 (156 Wochen)
GLP112753/ HARMONY 3	1049	<b>Albiglutid 30mg / 50mg*</b> (+Met) vs. <b>Sitagliptin</b> (+Met) vs. <b>Glimepirid</b> (+Met) vs. <b>Placebo</b> (+Met)	Woche 104 (156 Wochen)
GLP112754/ HARMONY 4	779	<b>Albiglutid 30mg / 50mg*</b> (+Met ± SH) vs. <b>Insulin Glargin</b> (+Met ± SH)	Woche 52 (156 Wochen)
GLP112757/ HARMONY 5	685	<b>Albiglutid 30mg / 50mg*</b> (+Met + Glimepirid) vs. <b>Pioglitazon</b> (+Met + Glimepirid) vs. <b>Placebo</b> (+Met + Glimepirid)	Woche 52 (156 Wochen)
GLP108486/ HARMONY 6	586	<b>Albiglutid 30mg / 50mg*</b> (+Insulin Glargin ± OAD) vs. <b>Präprandial Insulin Lispro</b> (+Insulin Glargin ± OAD)	Woche 26 (52 Wochen)
GLP114179/ HARMONY 7	841	<b>Albiglutid 50mg</b> (+OAD) vs. <b>Liraglutid</b> (+OAD)	Woche 32 (32 Wochen)
GLP114130/ HARMONY 8	507	<b>Albiglutid 30mg / 50mg*</b> (± OAD) vs. <b>Sitagliptin</b> (± OAD)	Woche 26 (52 Wochen)

\* Albiglutid 30mg konnte bei Bedarf auf 50mg auftitriert werden

Met: Metformin; OAD: orale Antidiabetika; SH: Sulfonylharnstoff

**Quelle:** Studienberichte HARMONY 1-8 (<sup>6</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>7</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>13</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012)

### **Dieses Modul 3 B basiert auf der Intervention in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Anwendungsgebiet B).**

Für die vorliegende Fragestellung (orale Zweifachkombination Albiglutid + Metformin) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid bzw. Glimepirid). GSK stimmt der Festlegung des G-BA zu und übernimmt die vom G-BA bestimmte zVT. Der Nachweis des Zusatznutzens der Zweifachkombination Albiglutid + Metformin gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff erfolgt im vorliegenden Dossier über die direkte Vergleichsstudie HARMONY 3. Es handelt sich bei dieser Studie um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktivkontrollierte Phase III-Studie mit vier Behandlungsarmen, von denen zwei (Metformin + Albiglutid und Metformin + Glimepirid) zum Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid in der Zweifachkombination herangezogen werden. Die anderen beiden Studienarme der HARMONY 3 (Metformin + Placebo sowie Metformin + Sitagliptin) werden zum Nachweis des Zusatznutzens von Albiglutid nicht berücksichtigt. (<sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>14</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013)

### 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 zum Beratungsgespräch (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) sowie die Antwort auf die ergänzende Beratungsanforderung (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) wurden vom G-BA zur Verfügung gestellt.

Die klinischen Studienberichte der HARMONY Studien (<sup>6</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>7</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>8</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>9</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>10</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>13</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012; <sup>14</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013; <sup>16</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013; <sup>17</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013) stammen aus internen Datenbanken von GSK.

### 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.

#### Referenzliste

1. Fachinformation Eperzan® 2014, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 27-7-2014)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-054.*
3. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Beratungsanforderung vom 6.08.2013 - Albiglutide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.*
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Antwortschreiben zur Beratungsanforderung vom 06.08.2013 - Albiglutide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.*
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 18-11-2010, "Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2"

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf)  
(eingesehen am 6-3-2014)

6. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 2. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Albiglutide Compared With Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
7. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 5. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
8. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 3. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
9. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 4. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
10. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 8. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Sitagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Renal Impairment.*
11. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 7. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
12. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 1. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With Pioglitazone With or Without Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
13. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical Study Report. HARMONY 6. A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Albiglutide Administered in Combination With Insulin Glargine as Compared With the Combination of Insulin Glargine and Preprandial Lispro Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.*
14. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 3. A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide When Used in Combination With*

*Metformin Compared With Metformin Plus Sitagliptin, Metformin Plus Glimepiride, and Metformin Plus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report.*

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V. Vorgang: 2012-B-054 Albiglutide.*
16. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 5. A Randomized, Double-blind, Placebo - and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide Administered in Combination With Metformin and Glimepiride Compared With Metformin Plus Glimepiride and Placebo and With Metformin Plus Glimepiride and Pioglitazone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report.*
17. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical Study Report. HARMONY 4. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Long-Term Safety of Albiglutide Compared With Insulin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus - Year 3 Report.*

### 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.*

#### **Definition der Krankheit**

T2DM ist eine chronische, progrediente Erkrankung, die durch eine ineffektive Insulinnutzung (Insulinresistenz) und eine unzureichende Insulinproduktion ( $\beta$ -Zell-Funktionsstörung) gekennzeichnet ist, die zu einer Hyperglykämie (hoher Blutzuckerspiegel) führen (<sup>1</sup>Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011; <sup>2</sup>International Diabetes Federation (IDF) 2013). Außer durch eine Hyperglykämie ist T2DM auch durch eine Fettstoffwechselstörung gekennzeichnet (<sup>3</sup>Nolan et al. 2011).

Das häufigste Diagnosekriterium für T2DM ist ein Nüchternblutzucker (NBZ) im Plasma von 7,0 mmol/l (126 mg/dl) oder höher oder ein Blutzuckerspiegel im Plasma von 11,1 mmol/l (200 mg/dl) oder höher, zwei Stunden nach einem Getränk mit 75 g Glukose (Glukosetoleranztest) (<sup>4</sup>World Health Organization (WHO) 2012). Ein Glykohämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) von 48 mmol/mol (6,5 %) oder höher ist ein weiteres Kriterium für Diabetes Mellitus (DM) (<sup>5</sup>American Diabetes Association 2010; <sup>6</sup>American Diabetes Association 2013), das auf dem Prinzip basiert, dass bei ansteigendem Blutzuckerspiegel auch die Menge an Glykohämoglobin steigt (<sup>7</sup>International Diabetes Federation (IDF) 2012; <sup>8</sup>National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008). Der HbA<sub>1c</sub>-Wert spiegelt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der vergangenen zwei bis drei Monate wider und wird bei Patienten, bei denen bereits DM diagnostiziert wurde, auch zur Beurteilung der Blutzuckereinstellung herangezogen (<sup>9</sup>World Health Organization (WHO) 2011).

#### **Diabetes-Komplikationen**

Patienten mit T2DM haben aufgrund von Gefäßveränderungen ein erhöhtes Komplikationsrisiko (<sup>2</sup>International Diabetes Federation (IDF) 2013). Mikrovaskuläre Komplikationen betreffen die Nieren (Nephropathie), Augen (Retinopathie) und das Nervensystem (Neuropathie); makrovaskuläre Komplikationen betreffen das Herz-Kreislaufsystem (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und peripher-vaskuläre Erkrankungen) (<sup>10</sup>Deshpande et al. 2008).



**Kardiovaskuläre Erkrankungen** (CVD=Cardiovascular Disease d. h. Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz) sind die häufigsten Todesursachen und sind für bis zu 65 % der Todesfälle bei Patienten mit T2DM verantwortlich (<sup>2</sup>International Diabetes Federation (IDF) 2013; <sup>10</sup>Deshpande et al. 2008). Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben (<sup>10</sup>Deshpande et al. 2008; <sup>11</sup>Abi Khalil et al. 2012; <sup>12</sup>Dailey 2011) ist die Lebenserwartung von Typ-2-Diabetikern trotz jüngster Verbesserungen in der Behandlung (<sup>13</sup>Charlton et al. 2008) weiterhin erheblich kürzer als die von Menschen ohne Diabetes (<sup>14</sup>Barnett et al. 2010; <sup>15</sup>Franco et al. 2007; <sup>16</sup>Preis et al. 2009; <sup>17</sup>Public Health Agency of Canada (PHAC) 2011).

Eine weitere Diabetes-Komplikation, die **diabetesbedingte Nephropathie** (Nierenschädigung), ist in Industriestaaten die Hauptursache für ein Nierenversagen im Endstadium (<sup>18</sup>Brown 2008; <sup>19</sup>National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC) 2011). Das Frühstadium ist gekennzeichnet durch eine geringe Menge Albumin, die mit dem Urin ausgeschieden wird (Mikroalbuminurie) ( $\geq 30$  mg/Tag), die sich zur Albuminurie entwickeln kann ( $\geq 300$  mg/Tag) (<sup>20</sup>Molitch et al. 2004). Viele Patienten mit T2DM können jedoch ein fortgeschrittenes Nephropathiestadium ohne klinische Zeichen einer Albuminurie aufweisen (<sup>21</sup>Bakris 2011). Mehrere Jahre nach oder gleichzeitig mit dem Auftreten einer manifesten Nephropathie kommt es zu einer zunehmenden Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (<sup>20</sup>Molitch et al. 2004), ein Maß für die Nierenfunktion, das die Blutmenge einschätzt, die pro Minute durch die Nierenglomeruli strömt. Die Abnahme der Nierenfunktion wird als chronische Nierenerkrankung (CKD=Chronic Kidney Disease) bezeichnet und lässt sich in fünf Stadien einteilen: von Stadium 1 (einige Hinweise auf eine verminderte Nierenfunktion) bis Stadium 5 (Nierenversagen) (<sup>21</sup>Bakris 2011). Die Prävalenz einer zumindest leichten CKD (definiert als  $GFR < 60$  ml/min/m<sup>2</sup>) reichte bei Patienten mit T2DM in aktuellen Studien von 18 bis 35 % (<sup>22</sup>Assogba et al. 2012; <sup>23</sup>Coll-de-Tuero et al. 2012; <sup>24</sup>Conget et al. 2012; <sup>25</sup>de Boer et al. 2011; <sup>26</sup>Lou Arnal et al. 2010; <sup>27</sup>Merker et al. 2012; <sup>28</sup>Meyers et al. 2011; <sup>29</sup>Smith et al. 2012). In einer Studie in deutschen Hausarztpraxen befanden sich 54,7 % der Patienten im Stadium 2 (leichte), 27,7 % im Stadium 3 (mittelschwere) und 1,4 % im Stadium 4 (schwere) der CKD (<sup>27</sup>Merker et al. 2012). Die meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CKD hatten keine Albuminurie (<sup>21</sup>Bakris 2011). In dieser Studie wurde auch berichtet, dass die CKD häufig von Hausärzten nicht diagnostiziert wird (<sup>27</sup>Merker et al. 2012). Das Vorliegen einer Nierenerkrankung bei Patienten mit T2DM geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung anderer diabetischer Komplikationen einher (<sup>24</sup>Conget et al. 2012; <sup>29</sup>Smith et al. 2012).

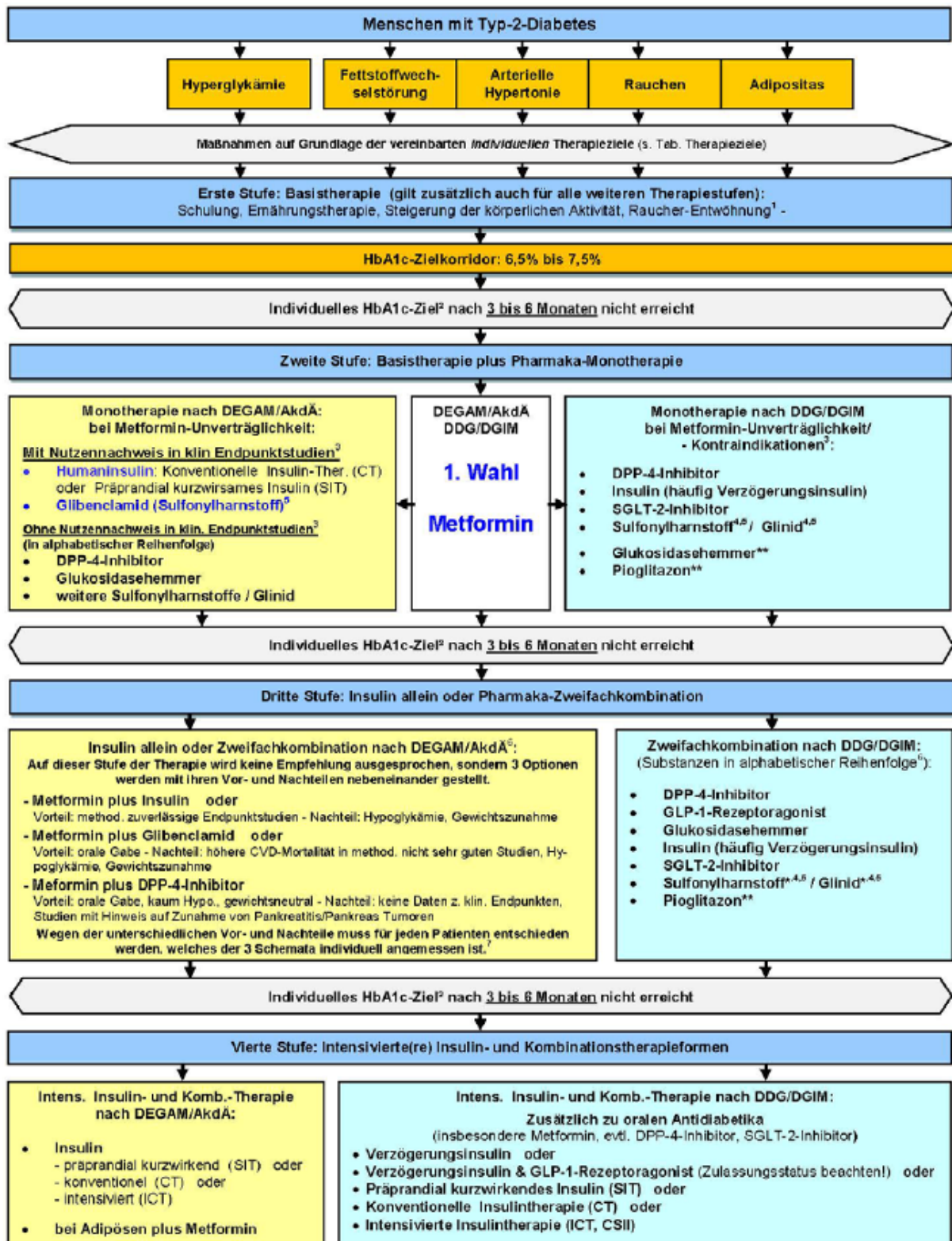
Zu den weiteren mikrovaskulären Komplikationen bei T2DM zählen die **diabetische Retinopathie** und die **periphere diabetische Neuropathie**. Eine diabetische Retinopathie liegt bei etwa 28 % der Patienten mit bekanntem Diabetes und bei 11 % der neu diagnostizierten Patienten vor (<sup>30</sup>Ruta et al. 2013). Sie ist in Industrieländern die Hauptursache für Sehverlust bei der Bevölkerung im Erwerbsalter (<sup>31</sup>Hall et al. 2013). An der peripheren diabetischen Neuropathie leiden bis zu 50 % der Diabetiker (<sup>10</sup>Deshpande et al. 2008; <sup>32</sup>Argoff et al. 2006).

Viele Patienten mit T2DM haben **Hypoglykämien** (Blutzuckerabfall unter physiologische Werte), die vor allem eine Nebenwirkung von Diabetes-Medikamenten wie Sulfonylharnstoffe, Insulinsekretagoga und Insulin sind, die den Insulinspiegel im Blut unabhängig vom Blutzuckerspiegel anheben (siehe Kapitel 3.2.2) (<sup>33</sup>Amiel et al. 2008; <sup>34</sup>Yakubovich, Gerstein 2011). Eine Hypoglykämie ist mit erhöhten kardiovaskulären Risiken und einer erhöhten Mortalität verbunden (<sup>33</sup>Amiel et al. 2008; <sup>35</sup>Frier et al. 2011; <sup>36</sup>Hanefeld et al. 2013; <sup>37</sup>Hsu et al. 2013; <sup>38</sup>Tsujimoto et al. 2014). Hypoglykämien wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus (<sup>39</sup>Alvarez-Guisasola et al. 2010; <sup>40</sup>Barendse et al. 2012; <sup>41</sup>Fidler et al. 2011; <sup>42</sup>Marrett et al. 2011) und belasten Gesundheitssysteme finanziell durch erforderliche stationäre Behandlungen oder verminderte Arbeitsproduktivität (<sup>41</sup>Fidler et al. 2011; <sup>43</sup>Zhang et al. 2010; <sup>44</sup>Liu et al. 2012; <sup>45</sup>Hammer et al. 2009; <sup>46</sup>Breuer, Ptak 2012). Des Weiteren werden Hypoglykämien auch mit kognitiven Defiziten im späteren Leben in Verbindung gebracht (<sup>47</sup>Aung et al. 2012).

Ein Großteil der deutschen Patienten mit T2DM ist adipös (<sup>48</sup>Wilke et al. 2013). **Übergewicht** oder Adipositas geht bei Patienten mit T2DM mit einem signifikant erhöhten und vom Diabetes unabhängigen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Sterberisiko einher (<sup>49</sup>Eeg-Olofsson et al. 2009; <sup>50</sup>Sluik et al. 2011). Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit erhöht sich mit jedem Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) um eine Einheit um ca. 13 % (<sup>49</sup>Eeg-Olofsson et al. 2009). Darüber hinaus geben übergewichtige Patienten mit T2DM im Allgemeinen mit zunehmendem Körpergewicht eine abnehmende Lebensqualität an (<sup>51</sup>Dennett et al. 2008).

### **Krankheitsstadien, definiert nach der Stufe der Arzneimitteltherapie**

Die Stadien von T2DM sind nach Art und Komplexität der Arzneimitteltherapie definiert, die erforderlich ist, um den Blutzucker einzustellen. Ernährungsumstellung und **Metformin-Monotherapie** können anfangs ausreichen, um die Krankheit zu behandeln. Mit fortschreitender Erkrankung und abnehmender  $\beta$ -Zellfunktion ist eine weitere Therapie zur Blutzuckereinstellung erforderlich (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012; <sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013) (Abbildung 3-1).



DEGAM = Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; AkdÄ = Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; SGLT-2 = Natrium/Glucose coTransporter 2.

Abbildung 3-1: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2013 (Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (<sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013))

Wenn die Monotherapie zur Einstellung und Aufrechterhaltung des Blutzuckers nicht ausreicht, wird in der Regel zusätzlich ein zweites Antidiabetikum gegeben (**Zweifach-Kombinationstherapie**) oder mit einer **Insulintherapie** begonnen. Nach den 2013er Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) können zusätzlich zu Metformin verschiedene Wirkstoffe gegeben werden (<sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013): DDP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4)-Hemmer, GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1)-Rezeptor-Agonisten,  $\alpha$ -Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2 (Sodium/Glucose coTransporter 2)-Hemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide oder das TZD (Thiazolidinedion) Pioglitazon (<sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) empfehlen in dieser Therapielinie Metformin plus Insulin, Metformin plus Glibenclamid oder Metformin plus einen DDP-4-Hemmer, oder eine Insulin-Monotherapie und unterstreichen die Vor- und Nachteile der einzelnen Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen (<sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).

Wenn die Zweifachtherapie oder die Insulin-Monotherapie nicht mehr ausreicht, um die Blutzuckereinstellung aufrecht zu erhalten, ist die zusätzliche Gabe eines dritten Antidiabetikums (**Dreifachtherapie**) oder die Initiierung bzw. **Intensivierung der Insulintherapie** erforderlich, um den Blutzucker einzustellen.

### **Beschreibung der Zielgruppe für eine Therapie mit GLP-1-R-Agonisten**

Die Wirkstoffklasse der GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-R-Agonisten) hat wichtige und klinisch relevante Vorteile gegenüber anderen verfügbaren Therapien. Es hat sich gezeigt, dass diese Wirkstoffe Blutzucker und Gewicht verbessern ohne die Belastungen der Hypoglykämie und der Gewichtszunahme, wie sie bei anderen Antidiabetika, einschließlich Insulin und Sulfonylharnstoffen, zu beobachten sind (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012). Die Anwendung von GLP-1-R-Agonisten wird von der DDG/DGIM in der dritten Therapiestufe zur Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum und in der dritten Therapiestufe in Kombination mit einem Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) empfohlen. Als geeignetes Patientenkollektiv werden Patienten genannt, die mit oralen Antidiabetika oder einer Basalinsulintherapie keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreichen konnten und eine starke, durch nichtmedikamentöse Maßnahmen nicht zu beeinflussende Adipositas (G-BA: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (<sup>54</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008)) oder einen deutlichen Gewichtsanstieg oder eine ausgeprägte Hypoglykämie-Neigung unter Insulingabe haben (<sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). GLP-1-R-Agonisten befinden sich nicht als Therapie-Option in den Therapieempfehlungen von DEGAM und AkdÄ (<sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).

In der klinischen Praxis sind Patienten mit T2DM, die ihre Diabetestherapie intensivieren müssen, häufig übergewichtig oder adipös und haben möglicherweise bereits makro- oder

mikrovaskuläre Komplikationen (<sup>55</sup>Freemantle et al. 2012; <sup>56</sup>Khunti et al. 2012; <sup>57</sup>Kostev, Dippel 2012; <sup>58</sup>Liebl et al. 2011; <sup>59</sup>McAdam-Marx et al. 2010). Viele Patienten berichteten nach Beginn einer Insulintherapie über hypoglykämische Ereignisse (<sup>60</sup>Liebl et al. 2012). In einer großen deutschen Datenbankstudie wurde bei 25.000 Patienten mit T2DM, die zusätzlich zu ihren oralen Antidiabetika mit Basalinsulin begannen, ein mittlerer BMI von 31,3 (SD 6,1) kg/m<sup>2</sup> und bei 170.000 Patienten, die weiter nur orale Antidiabetika einnahmen, 30,7 (SD 5,9) kg/m<sup>2</sup> angegeben (<sup>57</sup>Kostev, Dippel 2012). Ein Großteil beider Patientengruppen litt an Begleiterkrankungen wie einer koronaren Herzkrankheit (31,0–33,4 %), Myokardinfarkt (8,4–8,6 %), diabetischer Nephropathie / Nierenversagen (11,5–12,8 %) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (13,8–15,1 %) (<sup>57</sup>Kostev, Dippel 2012).

### 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 Behandlung von T2DM erfordert hinsichtlich der Therapieziele und der Auswahl der geeigneten Therapien ein patientenorientiertes Vorgehen (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012; <sup>53</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Es müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden, um den Präferenzen und Charakteristika der Patienten wie Neigung zu Hypoglykämien, Gewichtszunahme und Nebenwirkungen gerecht zu werden, sowie Medikamenteneigenschaften wie Einnahmehäufigkeit und Nebenwirkungsprofil (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012).

#### **Bedarf an guter und dauerhafter Blutzuckereinstellung**

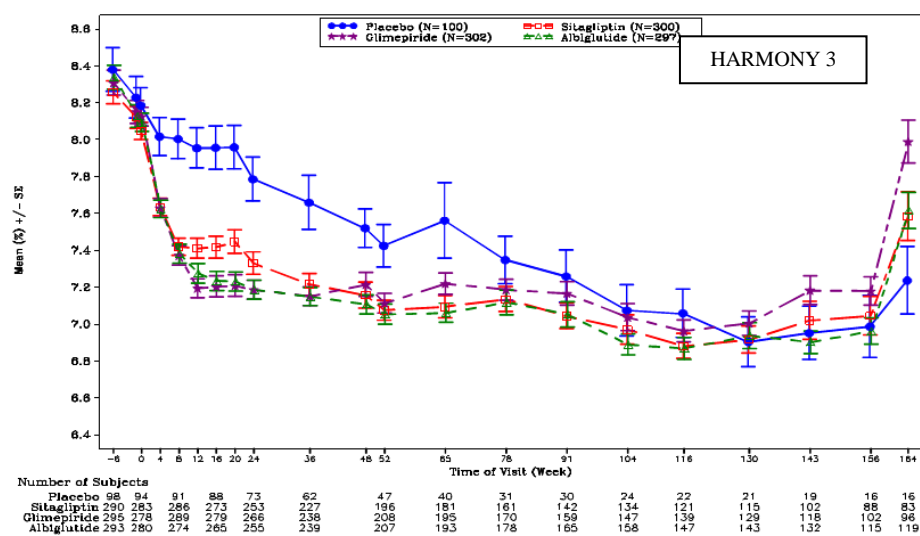
Trotz der verfügbaren Arzneimittelklassen erreicht in der klinischen Praxis typischerweise nur etwa die Hälfte der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von unter 7 % (<sup>61</sup>Bailey, Kodack 2011; <sup>62</sup>Stone et al. 2013). (Allerdings werden derzeit für Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen höhere HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte [7,5 bis 8,0 %] empfohlen (<sup>32</sup>Inzucchi et al. 2012).) Aufgrund der progredienten  $\beta$ -Zell-Funktionsstörung (<sup>63</sup>Bagust, Beale 2003) wird die Einhaltung der HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte mit Progression der Erkrankung immer schwieriger, sodass die Therapien immer mehr intensiviert werden müssen (<sup>64</sup>Alvarez-Guisasola et al. 2008; <sup>65</sup>Cook et al. 2007).

**Albiglutid ermöglicht eine konstante und anhaltende Blutzuckereinstellung.** Albiglutid ist die biologische, injizierbare Form des humanen GLP-1, das an menschliches Albumin gekoppelt ist und die Wirkung von körpereigenem GLP-1 entfaltet, sodass die glukoseabhängige Insulinsekretion gesteigert wird (<sup>66</sup>Holst, Vilsboll 2013). Ein weiterer

Mechanismus, durch den GLP-1-R-Agonisten den Blutzucker senken, ist die Hemmung des Glukagonausstoßes aus  $\alpha$ -Zellen. Dieser Pfad wird von den meisten anderen Antidiabetika nicht genutzt (<sup>66</sup>Holst, Vilsboll 2013). Der  $\alpha$ -Zell-Pfad kann bei Patienten mit progredientem T2DM, deren  $\beta$ -Zell-Funktion stark beeinträchtigt ist und die im Allgemeinen für eine intensivierete Insulintherapie in Frage kommen, noch aktiviert sein (<sup>66</sup>Holst, Vilsboll 2013).

Albiglutid senkt den HbA<sub>1c</sub>-Wert besser als Glimepirid und Sitagliptin und hat bei zusätzlicher Gabe zu Basalinsulin eine vergleichbare Wirksamkeit mit Insulin Lispro (<sup>67</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Allerdings hat Albiglutid gegenüber Liraglutid das vor-spezifizierte Nichtunterlegenheitskriterium nicht erfüllt ( $p=0,0846$ ) (<sup>67</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Es wurde jedoch eine signifikante blutzuckersenkende Wirkung bei weniger Injektionen und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen als bei Liraglutid nachgewiesen (<sup>68</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

Albiglutid zeigte in verschiedenen Patientenpopulationen für bis zu drei Jahren Therapie eine nachhaltige und dauerhafte Blutzuckerkontrolle. In allen fünf randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Daten bis zu 156 Wochen (3 Jahre) erhoben wurden, wurde die HbA<sub>1c</sub>-senkende Wirkung über drei Jahre Albiglutid-Therapie gehalten. In der folgenden Abbildung 3-2 ist dies einmal für den Vergleich von Albiglutid mit anderen oralen Antidiabetika (OAD) (HARMONY 3) dargestellt. Nach Woche 156 handelt es sich um die Nachbeobachtungszeit ohne Studienmedikation.



HbA<sub>1c</sub> = glycosylated haemoglobin; OC = observed case; SE = standard error.

**Quellen:** Studienberichte HARMONY 3 (<sup>69</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013)

Abbildung 3-2: HbA<sub>1c</sub> (%) über die Zeit (Mean (+/- SE), ohne Werte nach Notfallmedikation (ITT – OC) in HARMONY 3

GLP-1-R-Agonisten können als Wirkstoffklasse die sekretorische Insulinfunktion der  $\beta$ -Zellen erhalten (<sup>66</sup>Holst, Vilsboll 2013), während die am häufigsten eingesetzten oralen Antidiabetika Metformin und Sulfonylharnstoffe bei neu diagnostizierten Patienten die progressive Abnahme der  $\beta$ -Zellfunktion über das erste Behandlungsjahr hinaus nicht verhindern können (<sup>70</sup>Drab 2010; <sup>71</sup>Mudaliar 2013). In Studien von bis zu drei Jahren Dauer wurde für GLP-1-R-Agonisten über Verbesserungen der Werte der  $\beta$ -Zellfunktion im Pankreas berichtet (<sup>72</sup>Bunck et al. 2009; <sup>73</sup>Bunck et al. 2011; <sup>74</sup>Buse et al. 2007; <sup>75</sup>Klonoff et al. 2008; <sup>76</sup>Macconell et al. 2013), was ein Indiz dafür sein könnte, dass man den natürlichen Verlauf von T2DM beeinflussen kann (<sup>70</sup>Drab 2010; <sup>73</sup>Bunck et al. 2011).

### **Hypoglykämie**

Eine optimale Blutzuckereinstellung ohne unerwünschte Hypoglykämien hervorzurufen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von T2DM (<sup>77</sup>Mezquita-Raya et al. 2013). Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin erhöhen das Hypoglykämierisiko (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012; <sup>78</sup>Nelson 2011; <sup>79</sup>Phung et al. 2010). Die Hypoglykämieraten sind bei den neueren Sulfonylharnstoffen (z. B. Glimепirid, Glipizid und Gliclazid) anscheinend niedriger als bei Glibenclamid/Glyburid (<sup>33</sup>Amiel et al. 2008; <sup>80</sup>Schopman et al. 2014). Die Hypoglykämieraten bei Insulin hängen vom Insulinschema und der Schwere der Erkrankung ab und steigen im Allgemeinen mit zunehmender Dauer der Insulintherapie (<sup>33</sup>Amiel et al. 2008). Die Kombination von Sulfonylharnstoff oder TZD mit Insulin erhöht das Hypoglykämierisiko noch weiter. Sulfonylharnstoffe oder Insulin erhöhen das Hypoglykämierisiko in Verbindung mit anderen Antidiabetika (<sup>33</sup>Amiel et al. 2008; <sup>78</sup>Nelson 2011). Das Hypoglykämierisiko ist bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CKD) erhöht (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012).

In der klinischen Praxis treten Hypoglykämien häufig und anscheinend häufiger auf als in klinischen Studien, was auf die relativ kurze Dauer vieler klinischer Studien und den Einschluss von Patienten mit relativ kurzer Krankheitsdauer zurückzuführen sein könnte (<sup>81</sup>Swinnen et al. 2009). Bei Patienten mit T2DM, die in Großbritannien mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, wurden bei 31 bis 39 % leichte und bei 7 % schwere hypoglykämische Symptome angegeben (<sup>33</sup>Amiel et al. 2008). In einer multinationalen Anwendungsbeobachtung (7 europäische Länder, 1.709 Patienten) berichteten insgesamt 38,4 % der Patienten (und 24,2 % der deutschen Patienten), die orale Antidiabetika-Kombinationstherapien einnahmen, über hypoglykämische Symptome im vergangenen Jahr; 5,1 % der Patienten mit Hypoglykämie gaben schwerwiegende Symptome an (<sup>39</sup>Alvarez-Guisasola et al. 2010).

Bei Patienten, die in der klinischen Praxis Insulintherapien anwenden, ist das Hypoglykämierisiko ebenfalls hoch. In Anwendungsbeobachtungen haben sechs Monate nach dem Beginn der Insulintherapie bis zu 30 % der Patienten angegeben, hypoglykämische Ereignisse gehabt zu haben (<sup>58</sup>Liebl et al. 2011; <sup>82</sup>Oguz et al. 2013). Die höchsten Hypoglykämieraten (bis zu 40 % nach sechs Monaten (<sup>82</sup>Oguz et al. 2013)) sind mit intensiven Basal-Bolus-Insulintherapien verbunden, da sich das Hypoglykämierisiko in etwa verdoppelt, wenn Patienten von einer oder zwei zu drei prandialen Injektionen wechseln

(<sup>83</sup>Meneghini 2013). In einer prospektiven, populationsbasierten Studie in Schwerpunktkrankenhäusern in Deutschland wurde 2007-2010 ein signifikanter Anstieg der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien gegenüber 1997–2000 festgestellt (von 18,5 auf 32,6 Fälle pro 100.000 Personen) (<sup>84</sup>Holstein et al. 2012). Im Vergleich zu Patienten, die im früheren Zeitraum stationär behandelt wurden, erhielten Patienten im späteren Zeitraum häufiger eine intensivierete Insulintherapie und eine Insulin/ Sulfonylharnstoff-Kombination (<sup>84</sup>Holstein et al. 2012; <sup>84</sup>Holstein et al. 2012). Sie hatten außerdem mehr Begleiterkrankungen und insbesondere Nierenfunktionsstörungen. Daher müssen für Patienten, die eine Intensivierung ihrer antidiabetischen Therapie benötigen, neue Behandlungsmöglichkeiten gefunden werden, die das Hypoglykämierisiko senken.

**Albiglutid hat durch die Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion eine signifikante blutzuckersenkende Wirkung bei niedrigem Hypoglykämierisiko.** In den klinischen Albiglutid-Studien, in denen Ärzte das Insulin nach den Praxisstandards anpassten, wurde Albiglutid mit einer Basalinsulintherapie (Insulin glargin) sowie mit einer Basal-Bolus-Insulintherapie (Insulin Lispro) zusätzlich zu Basalinsulin verglichen. Hinsichtlich des HbA<sub>1c</sub>, war Albiglutid mit beiden Insulinbehandlungen vergleichbar (<sup>67</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Trotz der vergleichbaren Blutzuckersenkung ging die Behandlung mit Albiglutid mit etwa 1,5 bis 2-fach weniger symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen einher als die Insulintherapien (<sup>85</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Albiglutid verringerte zudem das Risiko für symptomatische hypoglykämische Ereignisse im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glimperid (3,0 vs. 17,9 %) (<sup>85</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

### **Gewichtszunahme**

Viele Antidiabetika erhöhen das Risiko der Gewichtszunahme. Hierzu zählen insbesondere Sulfonylharnstoffe, Glinide, TZD und Insuline (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012; <sup>78</sup>Nelson 2011; <sup>79</sup>Phung et al. 2010). GLP-1-R-Agonisten sind hingegen im Allgemeinen mit einer Gewichtsreduktion verbunden (<sup>79</sup>Phung et al. 2010; <sup>86</sup>Nauck 2011).

In einer Untersuchung der Forschungsdatenbank allgemeinmedizinischer Praxen in Großbritannien (CPRD = Clinical Practice Research Datalink) mit 3.783 Patienten, die eine Insulintherapie begonnen hatten, wurde berichtet, dass Patienten mit Normalgewicht zu Beginn der Studie im Vergleich zu bereits übergewichtigen (3,85 kg) oder adipösen Patienten (1,59 kg) unter Insulin die größte Gewichtszunahme verzeichneten (durchschnittlich 5,07 kg nach 12 Monaten) (<sup>87</sup>Watson et al. 2011). Ein wesentlicher Teil der Patienten fiel 24 Monate nach Beginn der Insulintherapie in eine höhere BMI-Kategorie.

Eine Zunahme des Körpergewichts induziert Insulinresistenz. Diese erfordert wiederum eine Erhöhung der (Insulin-)Medikation, wodurch ein Circulus vitiosus ausgelöst wird (<sup>88</sup>DeFronzo 2010).

**Die Behandlung mit Albiglutid ist im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, Insulinen und TZD mit einem Gewichtsverlust verbunden.** Die mittleren Gewichtsveränderungen von Baseline reichten in acht klinischen Phase-III-Studien von -1,21 kg bis +0,28 kg



(<sup>67</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Patienten, die nicht Albiglutid, sondern eine andere aktive Vergleichstherapie erhielten, nahmen entweder zu (Insulin glargin, Insulin Lispro, Pioglitazon, Glimepirid) oder hatten ein relativ stabiles Gewicht (Sitagliptin) (<sup>67</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013). Da Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit T2DM das Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöhen (<sup>49</sup>Eeg-Olofsson et al. 2009; <sup>50</sup>Sluik et al. 2011) und zu einer verminderten Lebensqualität beitragen (<sup>51</sup>Dennett et al. 2008; <sup>89</sup>Gough et al. 2009; <sup>90</sup>Hunger et al. 2012), ist der Gewichtsverlust bzw. die Vermeidung einer Gewichtszunahme unter Albiglutid für Patienten mit T2DM ein wichtiges Ergebnis. Sowohl Albiglutid als auch Liraglutid gingen mit einer statistisch signifikanten Gewichtsreduktion von Baseline bis Behandlungswoche 32 (durchschnittlich -0,64 kg bzw. -2,19 kg) einher. Der Gewichtsverlust war jedoch unter Liraglutid signifikant größer als unter Albiglutid ( $p < 0,0001$ ) (<sup>67</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2013).

### **Begrenzte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Etwa 18 bis 35 % der Patienten mit T2DM haben eine zumindest mittelschwere chronische Nierenerkrankung (CKD-Stadien 3–5) (<sup>22</sup>Assogba et al. 2012; <sup>23</sup>Coll-de-Tuero et al. 2012; <sup>24</sup>Conget et al. 2012; <sup>25</sup>de Boer et al. 2011; <sup>26</sup>Lou Arnal et al. 2010; <sup>27</sup>Merker et al. 2012; <sup>28</sup>Meyers et al. 2011; <sup>29</sup>Smith et al. 2012). Mit dem weltweiten Anstieg von T2DM und Hypertonie als Hauptursachen für die CKD wird ein weiterer Anstieg der Prävalenz erwartet (<sup>91</sup>Jha et al. 2013). Die Kosten von Nierenkomplikationen sind bei Patienten mit T2DM besonders hoch (<sup>92</sup>Happich et al. 2008; <sup>93</sup>Laliberte et al. 2009). Viele aktuelle Antidiabetika haben renale Kontraindikationen oder erfordern Dosisreduktionen (<sup>52</sup>Inzucchi et al. 2012; <sup>94</sup>National Kidney Foundation 2014). Hierzu zählen auch die derzeit erhältlichen GLP-1-R-Agonisten (<sup>95</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014; <sup>96</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014; <sup>97</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013). Liraglutid (<sup>95</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014) und die einmalige wöchentliche Gabe von Exenatid-ER (<sup>96</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014) sind nicht für Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz indiziert. Exenatid (<sup>97</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013) und Lixisenatid (<sup>98</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013) sind zwar bei mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht kontraindiziert, es liegen jedoch sehr wenige klinische Erfahrungen bei diesen Patienten vor, sodass sie konservativ auftitriert (Exenatid) (<sup>97</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013) oder mit Vorsicht eingesetzt werden müssen (Lixisenatid) (<sup>98</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013). Somit sind die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit CKD begrenzt. Dies kann sich erheblich auf die Erreichung der Blutzuckerzielwerte auswirken (<sup>99</sup>Detournay et al. 2012). Angesichts dieser begrenzten Behandlungsmöglichkeiten erhalten in der klinischen Praxis viele Patienten mit T2DM und CKD eine ungeeignete blutzuckersenkende Therapie (<sup>24</sup>Conget et al. 2012; <sup>28</sup>Meyers et al. 2011; <sup>29</sup>Smith et al. 2012; <sup>100</sup>Chen et al. 2012; <sup>101</sup>del Pozo-Fernandez et al. 2012; <sup>102</sup>Koro et al. 2009). Dies setzt sie einem Risiko für unerwünschte Ereignisse wie Hypoglykämien aus (<sup>100</sup>Chen et al. 2012; <sup>103</sup>Chen et al. 2013).

Bei nachlassender Nierenfunktion aber auch unzureichender Stoffwechselführung unter oralen Antidiabetika, Neigung zu Hypoglykämien oder Nachlassen des Allgemeinbefindens

wird eine Umstellung auf Insulin empfohlen (<sup>104</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Doch auch eine Insulintherapie birgt das Risiko von Hypoglykämien. Der Insulinbedarf sinkt kontinuierlich mit zunehmender Niereninsuffizienz (<sup>105</sup>Biesenbach et al. 2003). Durch eine verminderte Metabolisierung und Elimination von Insulin verlängert sich die Wirkdauer des Insulins und die Gefahr von Hypoglykämien steigt speziell in dieser Population.

**Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid wurden in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 495 Patienten untersucht, die eine leichte, mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz hatten (<sup>106</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012).** Albiglutid hat während 26 Behandlungswochen bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine bessere blutzuckersenkende Wirkung gezeigt als Sitagliptin (primärer Endpunkt). (In dieser Studie hatten nur 36 Patienten eine schwere Niereninsuffizienz). In den beiden Behandlungsarmen traten die meisten unerwünschten Wirkungen ähnlich häufig auf. Diarrhö und Hypoglykämien waren allerdings unter Albiglutid häufiger (<sup>106</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Gastrointestinale Ereignisse traten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz unter Albiglutid häufiger auf als bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz oder normaler Nierenfunktion (<sup>107</sup>Fachinformation.Eperzan® 2014). Laut der Fachinformation von Albiglutid ist bei Patienten mit milder und mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Da nur geringe Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten vorliegen, wird Albiglutid bei diesen Patienten nicht empfohlen (<sup>107</sup>Fachinformation.Eperzan® 2014).

### **Schlechte Adhärenz**

Die Adhärenz ist bei blutzuckersenkenden Medikamenten häufig schlecht und hat erhebliche Auswirkungen wie etwa auf die Anzahl stationärer Behandlungen und die Mortalität sowie eine schlechte Blutzuckereinstellung (<sup>108</sup>Asche et al. 2011; <sup>109</sup>Ho et al. 2006).

Die Nonadhärenz bei blutzuckersenkenden Mitteln ist teilweise auf die Nebenwirkungen zurückzuführen. Es hat sich gezeigt, dass gastrointestinale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit oralen Antidiabetika (<sup>110</sup>Pollack et al. 2010) (Metformin (<sup>111</sup>Florez et al. 2010) und GLP-1-R-Agonisten Liraglutid und Exenatid (<sup>112</sup>Balasanthiran et al. 2012; <sup>113</sup>Evans et al. 2013)) in der klinischen Praxis die Therapietreue senken.

Auch komplexe Behandlungsschemata können bei Patienten mit T2DM die korrekte Einnahme ihrer blutzuckersenkenden Mittel erschweren, da viele Patienten auch mehrere Arzneimittel zur Behandlung ihrer Begleiterkrankungen wie Dyslipidämie und Hypertonie benötigen (<sup>61</sup>Bailey, Kodack 2011; <sup>114</sup>Rubin 2005). Die Häufigkeit der Einnahme ist ein weiterer Aspekt der Behandlungskomplexität, der die Adhärenz beeinflussen kann. Es hat sich gezeigt, dass die Compliance bei oralen Antidiabetika bei Patienten mit einer einmaligen täglichen Behandlung größer ist als bei zwei- oder dreimaliger Einnahme (<sup>115</sup>Donnan et al. 2002; <sup>116</sup>Guillausseau 2003; <sup>117</sup>Kardas 2005; <sup>118</sup>Morningstar et al. 2002). Darüber hinaus gibt es Hinweise von anderen chronischen Erkrankungen, dass die Adhärenz durch eine wöchentliche Anwendung besser ist als bei einer täglichen Anwendung (<sup>119</sup>Garcia-Perez et al. 2013). In Umfragen drücken viele Patienten mit T2DM, die Injektionstherapien erhalten, ihre

Unzufriedenheit mit der aktuellen Injektionshäufigkeit aus (<sup>120</sup>Peyrot et al. 2012) Sie wünschen sich vielmehr eine Blutzuckereinstellung ohne tägliche Injektionen (<sup>120</sup>Peyrot et al. 2012) und glauben, dass die einmalige wöchentliche Anwendung ihre Adhärenz verbessern würde (<sup>121</sup>Polonsky et al. 2011).

Die meisten zugelassenen GLP-1-R-Agonisten erfordern häufige Injektionen: Exenatid (Byetta<sup>®</sup>) wird zweimal täglich injiziert, Liraglutid und Lixisenatid werden einmal täglich verabreicht (<sup>95</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014; <sup>97</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013; <sup>98</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013). Exenatid ist auch in einer einmal wöchentlich applizierbaren Form zugelassen (Exenatid-ER, Bydureon<sup>®</sup>). Die einmalige wöchentliche Gabe von Exenatid-ER erfordert ein komplexes Dosierungsset, eine dicke Nadel (23 Gauge) und geht mit Reaktionen an der Injektionsstelle einher, zu denen auch die Bildung von subkutanen Knötchen zählt (<sup>96</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014; <sup>122</sup>Bristol-Myers Squibb (BMS) 2014). Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist es für einige Patienten möglicherweise nicht geeignet. (Im Allgemeinen sind dickere Nadeln mit mehr Injektionsschmerzen verbunden als feinere Nadeln (<sup>123</sup>Aronson 2012).)

Daher besteht innerhalb der Klasse der GLP-1-R-Agonisten weiterhin Bedarf an einem Wirkstoff, der einmal wöchentlich mit einem einfach anzuwendenden subkutanen Applikationssystem verabreicht wird, bei Patienten mit T2DM und milder bis mittelschwerer Niereninsuffizienz angewendet werden kann und im Allgemeinen gut verträglich ist.

**Die Albiglutid-Therapie könnte die Adhärenz von Patienten verbessern, da es bequem einmal wöchentlich verabreicht wird und sich gezeigt hat, dass die Patienten mit der Behandlung zufriedener sind.**

Unter Albiglutid traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen etwas häufiger auf als bei den Vergleichsmedikationen (insgesamt 38 % vs. 32 %, Diarrhö: 13 % vs. 9 %, Übelkeit: 12 % vs. 11 %, Erbrechen: 5 % vs. 4 %, Obstipation: 5 % vs. 4 %) (<sup>107</sup>Fachinformation.Eperzan<sup>®</sup> 2014). Abbrüche aufgrund von unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen waren bei Albiglutid und Placebo ähnlich häufig (für beide 1,7 % in der integrierten Analyse) (<sup>85</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012). Obgleich Albiglutid seinen primären Endpunkt im Gegensatz zu Liraglutid nicht erreichte, traten unerwünschte gastrointestinale Wirkungen unter Albiglutid seltener auf als bei Liraglutid (Übelkeit: 29,2 % vs. 9,9 %; Erbrechen: 9,3 % vs. 5,0 %) (<sup>68</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

Darüber hinaus wird Albiglutid einmal wöchentlich mit einer einfach anzuwendenden Pen-Vorrichtung subkutan verabreicht. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen gering ausgeprägt und haben bei nur 2 % der mit Albiglutid behandelten Patienten zum Abbruch geführt (<sup>107</sup>Fachinformation.Eperzan<sup>®</sup> 2014). Wie oben erwähnt, könnte eine seltenere Anwendung die Einhaltung der Diabetes-Medikation, insbesondere im Vergleich zu prandialem Insulin, bei dem 21 wöchentliche Injektionen erforderlich sind, erleichtern. Bei Albiglutid ist es hingegen nur eine Injektion.

Albiglutid erfordert keine spezielle Blutzuckerselbstkontrolle (obgleich in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich sein kann, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Basalinsulins anzupassen) (<sup>107</sup>Fachinformation.Eperzan® 2014). Die Blutzuckerüberwachung ist für Patienten unbequem und trägt erheblich zu den Gesamtkosten der Insulinbehandlung bei (<sup>124</sup>Bretzel et al. 2009; <sup>125</sup>Jones et al. 2012; <sup>126</sup>Yeaw et al. 2012).

Insgesamt werden die Patienten durch das Verträglichkeitsprofil, die nur einmal wöchentliche Gabe, die nicht erforderliche Blutzuckerüberwachung und die größere Zufriedenheit mit der Behandlung von Albiglutid wahrscheinlich die Behandlung langfristig eher einhalten, um von den Vorteilen der langfristig guten Blutzuckereinstellung zu profitieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass Albiglutid die medizinischen Anforderungen an eine patientenzentrierte Diabetestherapie voll erfüllt. Der wichtigste positive Effekt von Albiglutid ist dabei die stabile und anhaltende Senkung von HbA<sub>1c</sub>, die durch eine einmalige wöchentliche Injektion mit einem relativ einfach anzuwendenden Pen erreichbar ist. Die Behandlung mit Albiglutid ist im Gegensatz zu vielen häufig eingesetzten Therapien bei T2DM (Sulfonylharnstoff, TZD und Insulin) im Allgemeineren mit Gewichtsverlust verbunden. Das Sicherheitsprofil von Albiglutid zeigt, dass das Produkt im Allgemeinen gut verträglich ist. Die Vorteile einer einmaligen, wöchentlichen, subkutanen Injektion von Albiglutid wurden sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen häufig angewendeten Antidiabetika in verschiedenen Krankheitsstadien und auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz nachgewiesen. Bei all diesen Gruppen ist die Dosierung einfach: 30 mg Albiglutid werden einmal wöchentlich verabreicht. Wenn die Blutzuckereinstellung hierunter unzureichend ist, wird auf 50 mg umgestellt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur Schätzung der aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist begrenzt und mit einer großen Unsicherheit behaftet. Insbesondere für die Teilpopulationen in der Therapiekaskade, für die Albiglutid indiziert ist, sind kaum valide Daten verfügbar und eine Bestimmung der Patientenzahl kann nur durch Schätzungen erbracht werden (<sup>127</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Aufgrund der Schwierigkeit, valide epidemiologische Daten zu erhalten, bezieht sich GSK für die Festlegung der Anzahl Patienten in den Zielpopulationen die in diesem Dossier dargestellt werden, auf vorhandene Nutzenbewertungen des G-BA (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Zusammenstellung der G-BA Beschlüsse mit Angaben zur Zielpopulation

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 für	Datum der Veröffentlichung durch den G-BA	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt
Linagliptin (Trajenta®) ( <sup>128</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)	21. Februar 2013	634.600
Lixisenatid (Lyxumia®) ( <sup>127</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)	5. September 2013	634.600
Sitagliptin (Januvia®) ( <sup>129</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)	1. Oktober 2013	634.600
Vildagliptin (Galvus®; Jalra®) ( <sup>130</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)	1. Oktober 2013	634.600
Saxagliptin (Onglyza®) ( <sup>131</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)	1. Oktober 2013	634.600

Für folgende Albiglutid-Teilpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, hat der G-BA die Anzahl Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, festgelegt:

Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt: ca. 634.600 Patienten

Eine aktuelle Schätzung der Diabetesprävalenz für Deutschland geht davon aus, dass im Durchschnitt bei 7,2 % der Erwachsenen im Alter von 18–79 Jahren ein diagnostizierter Diabetes (<sup>132</sup>Rathmann et al. 2013; <sup>133</sup>Heidemann et al. 2013; <sup>134</sup>Deutsche Diabetes-Hilfe 2014) vorliegt.

Die Diabetesprävalenz zeigt eine ausgeprägte Altersabhängigkeit und liegt vor dem 50. Altersjahr unter 5 % und steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern in der Altersgruppe von 70-79 Jahren auf ca. 22 % an (Tabelle 3-5) (<sup>132</sup>Rathmann et al. 2013; <sup>133</sup>Heidemann et al. 2013).

Da es sich bei der aufgeführten Zielpopulation um eine Schätzung handelt, kann keine Aussage bezüglich Übertragbarkeit der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen gemacht werden.

Tabelle 3-5: Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes in Prozent (nach Alter und Geschlecht). Entnommen aus Heidemann et al., 2013 (<sup>133</sup>Heidemann et al. 2013)

	Altersgruppe (Jahre)					
	18 - 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70-79	Gesamt
Frauen	3,7	4,5	4,0	10,7	21,8	7,4
Männer	0,9	2,0	7,3	17,0	22,0	7,0
Gesamt	2,3	3,2	5,7	13,8	21,9	7,2

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

Eine Prognose zur Prävalenz- und Inzidenzentwicklung des T2DM ist aufgrund der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Datenlage mit einigen Unsicherheiten behaftet. Eine Recherche nach verfügbaren Quellen ergab, dass die Diabetesprävalenz über Jahre aufgrund verschiedener Ursachen zugenommen hat (Alterung, Lebensweise). Eine Analyse der Barmer Ersatzkasse zeigt, dass von 2008 bis 2012 die Diabetesprävalenz in Deutschland um durchschnittlich 3,3 % gestiegen ist (<sup>135</sup>Graf 2013). Im Weiteren beschreibt das Robert Koch-Institut (RKI), dass zwischen 2003 und 2009 ein Anstieg der Gesamtdiabetesprävalenz um 37 % für Frauen und 52 % für Männer beobachtet wurde (<sup>136</sup>Robert Koch Institut (RKI). 2011). Eine ähnliche Entwicklung wird von Rathman et al., 2013 (<sup>132</sup>Rathmann et al. 2013) und Heidemann et al., 2013 (<sup>133</sup>Heidemann et al. 2013) berichtet, wonach auf der Grundlage einer bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des RKIs zwischen 1998 und 2011 die Diabetesprävalenz um 38 % zugenommen hat. Dies entspricht pro Jahr einem Anstieg der Prävalenz von 2,57 %.

Unter der Annahme, dass sich der relative Anstieg 1:1 auf die vorliegende Patientenpopulation übertragen lässt, würde sich die Anzahl der Patienten in den nächsten 5 Jahren auf ca. 739.000 Patienten erhöhen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Entwicklung der GKV-versicherten Patientenpopulation in der Add-on Kombinationstherapie mit Metformin

Jahr	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt
2013	634.600
2014	650.908
2015	667.636
2016	684.793
2017	702.391
2018	720.442
2019	738.956

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	751.626 <sup>§</sup>	650.908 <sup>§</sup>

<sup>§</sup> Eine Angabe zur Unsicherheit bezüglich Anzahl Patienten in der Zielpopulation ist nicht möglich, da es sich bei diesen Zahlen um eine Schätzung handelt, deren Herleitung nicht im Detail beschrieben wurde.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.*

Die Anzahl von Patienten, die vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für die Wirkstoffe Lixisenatid (Lyxumia<sup>®</sup>) (<sup>127</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>) (<sup>128</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>) (<sup>129</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), Vildagliptin (<sup>130</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), (Galvus<sup>®</sup>; Jalra<sup>®</sup>) und Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>) (<sup>131</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) festgelegt wurden, stellen bereits die in der GKV versicherten Patientenzahlen dar.

Für die Bestimmung des Anteils der in der GKV versicherten Personen wurde eine aktuellere Quelle des GKV-Spitzenverbandes vom März 2014, anstelle der oben angegebenen Quelle des BMG aus dem Jahr 2012, verwendet. Laut Angaben des GKV-Spitzenverbandes liegt der Anteil der bei der GKV versicherten Patienten bei 86,6 % der Gesamtbevölkerung, demnach liegt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (GKV- und nicht GKV-Versicherte) um 15,2 % über der in Tabelle 3-7 angegebenen Anzahl (<sup>137</sup>GKV-Spitzenverband 2014).

Eine Angabe zum Ausmaß der Unsicherheit der Anzahl Patienten in der Zielpopulation ist kaum möglich, da es sich bei diesen Zahlen um eine Schätzung handelt, deren Herleitung nicht im Detail beschrieben wurde. Der Grad der Unsicherheit lässt sich Ansatzweise aus dem Vertrauensintervall der Erhebung der Diabetesprävalenz für Deutschland ableiten, die für die Gesamtpopulation der Diabetiker mit einem Konfidenzintervall von über +/- 10 % angegeben wird (<sup>136</sup>Robert Koch Institut (RKI). 2011).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Albiglutid + Metformin	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	Beträchtlich	650.908

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Ermittlung der Anzahl der Patienten wird unter 3.2.4 dargestellt.

### **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.*

Um aktuelle epidemiologische Daten zu T2DM in Deutschland zu finden, wurde zwischen dem 3. und 5. März 2014 eine Internetrecherche mit zeitlichem Fokus auf Veröffentlichungen

der letzten drei Jahre (2011-2014) durchgeführt. Für die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz von Diabetespatienten, für die Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel indiziert ist, wurden öffentlich zugängliche Informationsquellen genutzt. Recherchiert wurde vornehmlich auf den Internetseiten von Institutionen und Fachportalen, wie z.B. des Robert Koch-Institutes (RKI), der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE), der International Diabetes Federation (IDF), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und des Deutschen Diabeteszentrums (DDZ). Die Verfolgung von Hinweisen führte weiterhin zu Publikationen der Deutschen Diabetes Hilfe diabetesDE, des Wissenschaftlichen Institutes der Techniker Krankenkasse (WINEG), der Barmer GEK und des Zentrums für Sozialpolitik (ZES) der Universität Bremen. Ergänzend wurde das Archiv des Deutschen Ärzteblattes durchsucht

Da die Recherche auf diesen Plattformen keine verwertbaren Informationen zur Inzidenz und Prävalenz dieser Patientenkollektive ergab, wurden am 5. und 6. März 2014 im Weiteren die Internetseiten des G-BA und IQWiG nach Informationen zum Stichwort „Diabetes“ gesichtet und zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz die G-BA Beschlüsse zu Lixisenatid (Lyxumia<sup>®</sup>) (<sup>127</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), Linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>) (<sup>128</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>) (<sup>129</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), Vildagliptin (<sup>130</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), (Galvus<sup>®</sup>; Jalra<sup>®</sup>) und Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>) (<sup>131</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) verwendet.

### 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.*

#### Referenzliste

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2011, "National diabetes fact sheet, 2011"  
[www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf) (eingesehen am 30-4-2014)
2. International Diabetes Federation (IDF) 2013, "IDF diabetes atlas, 6th edition. Brussels, Belgium"

<http://www.idf.org/diabetesatlas/download-book> (eingesehen am 3-3-2014)

3. Nolan, C. J., Damm, P., Prentki, M. 2011, "Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management", *Lancet*, vol. 378, no. 9786, pp. 169-181.
4. World Health Organization (WHO) 2012, "Diabetes programme. About diabetes"  
[http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index1.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index1.html) (eingesehen am 30-4-2014)
5. American Diabetes Association 2010, "Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010", *Diabetes Care*, vol. 33 Suppl 1, pp. S4-10.
6. American Diabetes Association 2013, "Standards of medical care in diabetes-2013", *Diabetes Care*, vol. 36 Suppl 1, p. S11-S66.
7. International Diabetes Federation (IDF) 2012, "Global guideline for type 2 diabetes"  
<http://www.idf.org/guidelines> (eingesehen am 30-4-2014)
8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, *Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)*.
9. World Health Organization (WHO) 2011, "Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation"  
[www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf) (eingesehen am 30-4-2014)
10. Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., Schootman, M. 2008, "Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications", *Phys.Ther.*, vol. 88, no. 11, pp. 1254-1264.
11. Abi Khalil, C., Roussel, R., Mohammedi, K., Danchin, N., Marre, M. 2012, "Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality", *Eur.J.Prev.Cardiol.*, vol. 19, no. 3, pp. 374-381.
12. Dailey, G. 2011, "Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today?", *Diabetes Technol.Ther.*, vol. 13 Suppl 1, p. S65-S74.
13. Charlton, J., Latinovic, R., Gulliford, M. C. 2008, "Explaining the decline in early mortality in men and women with type 2 diabetes: a population-based cohort study", *Diabetes Care*, vol. 31, no. 9, pp. 1761-1766.
14. Barnett, K. N., Ogston, S. A., McMurdo, M. E., Morris, A. D., Evans, J. M. 2010, "A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with Type 2 diabetes in Tayside, Scotland", *Diabet.Med.*, vol. 27, no. 10, pp. 1124-1129.
15. Franco, O. H., Steyerberg, E. W., Hu, F. B., Mackenbach, J., Nusselder, W. 2007, "Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease", *Arch.Intern.Med.*, vol. 167, no. 11, pp. 1145-1151.

16. Preis, S. R., Hwang, S. J., Coady, S., Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Sr., Savage, P. J., Levy, D., Fox, C. S. 2009, "Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005", *Circulation*, vol. 119, no. 13, pp. 1728-1735.
17. Public Health Agency of Canada (PHAC) 2011, "Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective. Chapter 2 - The health impact of diabetes on Canadians"  
<http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/chap2-eng.php> (eingesehen am 30-4-2014)
18. Brown, W. V. 2008, "Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection", *Am.J.Cardiol.*, vol. 102, no. 12A, pp. 10L-13L.
19. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC) 2011, "National diabetes statistics, 2011. Amputations"  
<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#Amputations> (eingesehen am 30-4-2014)
20. Molitch, M. E., DeFronzo, R. A., Franz, M. J., Keane, W. F., Mogensen, C. E., Parving, H. H., Steffes, M. W. 2004, "Nephropathy in diabetes", *Diabetes Care*, vol. 27 Suppl 1, p. S79-S83.
21. Bakris, G. L. 2011, "Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus", *Mayo Clin.Proc.*, vol. 86, no. 5, pp. 444-456.
22. Assogba, G. F., Couchoud, C., Roudier, C., Pernet, C., Fosse, S., Romon, I., Druet, C., Stengel, B., Fagot-Campagna, A. 2012, "Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007)", *Diabetes Metab*, vol. 38, no. 6, pp. 558-566.
23. Coll-de-Tuero, G., Mata-Cases, M., Rodriguez-Poncelas, A., Pepio, J. M., Roura, P., Benito, B., Franch-Nadal, J., Saez, M. 2012, "Chronic kidney disease in the type 2 diabetic patients: prevalence and associated variables in a random sample of 2642 patients of a Mediterranean area", *BMC.Nephrol.*, vol. 13, no. 1, p. 87.
24. Conget, I., Gruenberger, J. B., & Bader, G. 2012, *Prevalence of microvascular complications in European patients with type 2 diabetes mellitus with and without renal impairment: results of a large worldwide cohort study [Poster]. 48. Jahrestagung der EASD; 1.-5. Okt. 2012; Berlin, Deutschland Berlin.*  
<http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2709>
25. de Boer, I. H., Rue, T. C., Hall, Y. N., Heagerty, P. J., Weiss, N. S., Himmelfarb, J. 2011, "Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States", *JAMA*, vol. 305, no. 24, pp. 2532-2539.
26. Lou Arnal, L. M., Campos, G. B., Cuberes, I. M., Gracia, G. O., Turon Alcaine, J. M., Bielsa, G. S., Gimeno Orna, J. A., Boned, J. B., Sanjuan Hernandez-French, A. 2010,

"[Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care]", *Nefrologia.*, vol. 30, no. 5, pp. 552-556.

27. Merker, L., Gallwitz, B., Waldeck, B., & Schoene, K. 2012, *Prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes results from a nationwide survey in Germany [Poster]. 48. Jahrestagung der EASD; 1.-5. Okt. 2012; Berlin, Deutschland* Berlin.  
<http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/1990>
28. Meyers, J. L., Candrilli, S. D., Kovacs, B. 2011, "Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment", *Postgrad.Med.*, vol. 123, no. 3, pp. 133-143.
29. Smith, H. T., Davé, S., Eriksson, I., Lawson, S., Martin, A., Lawton, A., Cid-Ruzafa, J., & Maguire, A. 2012, *Characteristics and treatment of patients with type 2 diabetes and renal impairment in the UK [Poster]. 48. Jahrestagung der EASD; 1.-5. Okt. 2012; Berlin, Deutschland* Berlin.  
<http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2150>
30. Ruta, L. M., Magliano, D. J., Lemesurier, R., Taylor, H. R., Zimmet, P. Z., Shaw, J. E. 2013, "Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries", *Diabet.Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 387-398.
31. Hall, H. N., Chinn, D. J., Sinclair, A., Styles, C. J. 2013, "Epidemiology of blindness attributable to diabetes in Scotland: change over 20 years in a defined population", *Diabet.Med.*, vol. 30, no. 11, pp. 1349-1354.
32. Argoff, C. E., Cole, B. E., Fishbain, D. A., Irving, G. A. 2006, "Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues", *Mayo Clin.Proc.*, vol. 81, no. 4 Suppl, pp. S3-11.
33. Amiel, S. A., Dixon, T., Mann, R., Jameson, K. 2008, "Hypoglycaemia in Type 2 diabetes", *Diabet.Med.*, vol. 25, no. 3, pp. 245-254.
34. Yakubovich, N., Gerstein, H. C. 2011, "Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia", *Circulation*, vol. 123, no. 3, pp. 342-348.
35. Frier, B. M., Schernthaner, G., Heller, S. R. 2011, "Hypoglycemia and cardiovascular risks", *Diabetes Care*, vol. 34 Suppl 2, p. S132-S137.
36. Hanefeld, M., Duetting, E., Bramlage, P. 2013, "Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review", *Cardiovasc.Diabetol.*, vol. 12, no. 1, p. 135.
37. Hsu, P. F., Sung, S. H., Cheng, H. M., Yeh, J. S., Liu, W. L., Chan, W. L., Chen, C. H., Chou, P., Chuang, S. Y. 2013, "Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study", *Diabetes Care*, vol. 36, no. 4, pp. 894-900.

38. Tsujimoto, T., Yamamoto-Honda, R., Kajio, H., Kishimoto, M., Noto, H., Hachiya, R., Kimura, A., Kakei, M., Noda, M. 2014, "Vital Signs, QT Prolongation, and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease during Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients", *Diabetes Care*, vol. 37, no. 1, pp. 217-225.
39. Alvarez-Guisasola, F., Yin, D. D., Nocea, G., Qiu, Y., Mavros, P. 2010, "Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study", *Health Qual.Life Outcomes.*, vol. 8, p. 86.
40. Barendse, S., Singh, H., Frier, B. M., Speight, J. 2012, "The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review", *Diabet.Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 293-302.
41. Fidler, C., Elmelund, C. T., Gillard, S. 2011, "Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs", *J.Med.Econ.*, vol. 14, no. 5, pp. 646-655.
42. Marrett, E., Radican, L., Davies, M. J., Zhang, Q. 2011, "Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study", *BMC.Res.Notes*, vol. 4, p. 251.
43. Zhang, Y., Wieffer, H., Modha, R. 2010, "The burden of hypoglycemia in type 2 diabetes: a systematic review of patient and economic perspectives", *JCOM*, vol. 17, no. 12, pp. 547-557.
44. Liu, S., Zhao, Y., Hempe, J. M., Fonseca, V., Shi, L. 2012, "Economic burden of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes", *Expert.Rev.Pharmacoecon.Outcomes.Res.*, vol. 12, no. 1, pp. 47-51.
45. Hammer, M., Lammert, M., Mejias, S. M., Kern, W., Frier, B. M. 2009, "Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries", *J.Med.Econ.*, vol. 12, no. 4, pp. 281-290.
46. Breuer, H. W., Ptak, P. 2012, "[Hypoglycemia - frequency, causes, induced costs]", *Dtsch.Med.Wochenschr.*, vol. 137, no. 19, pp. 988-992.
47. Aung, P. P., Strachan, M. W., Frier, B. M., Butcher, I., Deary, I. J., Price, J. F. 2012, "Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study", *Diabet.Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 328-336.
48. Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., Linder, R., Ahrens, S., Verheyen, F. 2013, "[Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]", *Dtsch.Med.Wochenschr.*, vol. 138, no. 3, pp. 69-75.
49. Eeg-Olofsson, K., Cederholm, J., Nilsson, P. M., Zethelius, B., Nunez, L., Gudbjornsdottir, S., Eliasson, B. 2009, "Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients", *Diabetologia*, vol. 52, no. 1, pp. 65-73.

50. Sluik, D., Boeing, H., Montonen, J., Pischon, T., Kaaks, R., Teucher, B., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Berentzen, T. L., Overvad, K., Arriola, L., Ardanaz, E., Bendinelli, B., Grioni, S., Tumino, R., Sacerdote, C., Mattiello, A., Spijkerman, A. M., van der, A. D., Beulens, J. W., van der Schouw, Y. T., Nilsson, P. M., Hedblad, B., Rolandsson, O., Franks, P. W., Nothlings, U. 2011, "Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus", *Am.J.Epidemiol.*, vol. 174, no. 1, pp. 22-34.
51. Dennett, S. L., Boye, K. S., Yurgin, N. R. 2008, "The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature", *Value.Health*, vol. 11, no. 3, pp. 478-486.
52. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., Matthews, D. R. 2012, "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)", *Diabetes Care*, vol. 35, no. 6, pp. 1364-1379.
53. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage, Version 1. Zuletzt geändert: April 2014"  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf) (eingesehen am 16-1-2014)
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008, "Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008"  
[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf) (eingesehen am 31-3-2014)
55. Freemantle, N., Balkau, B., Danchin, N., Wang, E., Marre, M., Vespasiani, G., Kawamori, R., Home, P. D. 2012, "Factors influencing initial choice of insulin therapy in a large international non-interventional study of people with type 2 diabetes", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 14, no. 10, pp. 901-909.
56. Khunti, K., Damci, T., Meneghini, L., Pan, C. Y., Yale, J. F. 2012, "Study of Once Daily Levemir (SOLVE): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 14, no. 7, pp. 654-661.
57. Kostev, K., Dippel, F. W. 2012, "Predictors for the initiation of a basal supported oral therapy (BOT) in type 2 diabetic patients under real-life conditions in Germany", *Prim.Care Diabetes*, vol. 6, no. 4, pp. 329-335.
58. Liebl, A., Jones, S., Benroubi, M., Castell, C., Goday, A., Aline, C. M., Smith, H. T., Nicolay, C., Simpson, A. 2011, "Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five European countries", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 27, no. 5, pp. 887-895.

59. McAdam-Marx, C., Bouchard, J., Aagren, M., Nelson, R., Brixner, D. 2010, "Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in an US ambulatory care setting", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 12, no. 1, pp. 54-64.
60. Liebl, A., Jones, S., Goday, A., Benroubi, M., Castell, C., Haupt, A., Nicolay, C., Smith, H. T. 2012, "Clinical Outcomes After Insulin Initiation in Patients with Type 2 Diabetes: 24-Month Results from INSTIGATE", *Diabetes Ther.*, vol. 3, no. 1, p. 9.
61. Bailey, C. J., Kodack, M. 2011, "Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes", *Int.J.Clin.Pract.*, vol. 65, no. 3, pp. 314-322.
62. Stone, M. A., Charpentier, G., Doggen, K., Kuss, O., Lindblad, U., Kellner, C., Nolan, J., Pazderska, A., Rutten, G., Trento, M., Khunti, K. 2013, "Quality of care of people with type 2 diabetes in eight European countries: findings from the Guideline Adherence to Enhance Care (GUIDANCE) study", *Diabetes Care*, vol. 36, no. 9, pp. 2628-2638.
63. Bagust, A., Beale, S. 2003, "Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model", *QJM.*, vol. 96, no. 4, pp. 281-288.
64. Alvarez-Guisasola, F., Mavros, P., Nocea, G., Alemao, E., Alexander, C. M., Yin, D. 2008, "Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 10 Suppl 1, pp. 8-15.
65. Cook, M. N., Girman, C. J., Stein, P. P., Alexander, C. M. 2007, "Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care", *Diabet.Med.*, vol. 24, no. 4, pp. 350-358.
66. Holst, J. J., Vilsboll, T. 2013, "Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 15, no. 1, pp. 3-14.
67. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Module 2.7.3 summary of clinical efficacy for albiglutide*.
68. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical study report. HARMONY 7. A randomized, open-label, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide as compared with liraglutide in subjects with type 2 diabetes mellitus*.
69. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Clinical study report. HARMONY 3. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus - year 3 report*.



70. Drab, S. R. 2010, "Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: current status and future prospects", *Pharmacotherapy*, vol. 30, no. 6, pp. 609-624.
71. Mudaliar, S. 2013, "Choice of early treatment regimen and impact on beta-cell preservation in type 2 diabetes", *Int.J.Clin.Pract.*, vol. 67, no. 9, pp. 876-887.
72. Bunck, M. C., Diamant, M., Corner, A., Eliasson, B., Malloy, J. L., Shaginian, R. M., Deng, W., Kendall, D. M., Taskinen, M. R., Smith, U., Yki-Jarvinen, H., Heine, R. J. 2009, "One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial", *Diabetes Care*, vol. 32, no. 5, pp. 762-768.
73. Bunck, M. C., Corner, A., Eliasson, B., Heine, R. J., Shaginian, R. M., Taskinen, M. R., Smith, U., Yki-Jarvinen, H., Diamant, M. 2011, "Effects of exenatide on measures of beta-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes", *Diabetes Care*, vol. 34, no. 9, pp. 2041-2047.
74. Buse, J. B., Klonoff, D. C., Nielsen, L. L., Guan, X., Bowlus, C. L., Holcombe, J. H., Maggs, D. G., Wintle, M. E. 2007, "Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials", *Clin.Ther.*, vol. 29, no. 1, pp. 139-153.
75. Klonoff, D. C., Buse, J. B., Nielsen, L. L., Guan, X., Bowlus, C. L., Holcombe, J. H., Wintle, M. E., Maggs, D. G. 2008, "Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 24, no. 1, pp. 275-286.
76. Macconell, L., Pencek, R., Li, Y., Maggs, D., Porter, L. 2013, "Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years", *Diabetes Metab Syndr.Obes.*, vol. 6, pp. 31-41.
77. Mezquita-Raya, P., Reyes-Garcia, R., Moreno-Perez, O., Munoz-Torres, M., Merino-Torres, J. F., Gorgojo-Martinez, J. J., Jodar-Gimeno, E., Escalada San, M. J., Gargallo-Fernandez, M., Soto-Gonzalez, A., Gonzalez, P. d., V, Becerra, F. A., Bellido, G. D., Botella-Serrano, M., Gomez-Peralta, F., Lopez de la Torre Casares 2013, "Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition", *Endocrinol.Nutr.*, vol. 60, no. 9, p. 517.
78. Nelson, S. E. 2011, "Management of patients with type 2 diabetes", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 27, no. 10, pp. 1931-1947.
79. Phung, O. J., Scholle, J. M., Talwar, M., Coleman, C. I. 2010, "Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes", *JAMA*, vol. 303, no. 14, pp. 1410-1418.
80. Schopman, J. E., Simon, A. C., Hoefnagel, S. J., Hoekstra, J. B., Scholten, R. J., Holleman, F. 2014, "The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with

type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis", *Diabetes Metab Res.Rev.*

81. Swinnen, S. G., Hoekstra, J. B., DeVries, J. H. 2009, "Insulin therapy for type 2 diabetes", *Diabetes Care*, vol. 32 Suppl 2, p. S253-S259.
82. Oguz, A., Benroubi, M., Brismar, K., Melo, P., Morar, C., Cleall, S. P., Giaconia, J., Schmitt, H. 2013, "Clinical outcomes after 24 months of insulin therapy in patients with type 2 diabetes in five countries: results from the TREAT study", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 29, no. 8, pp. 911-920.
83. Meneghini, L. F. 2013, "Intensifying insulin therapy: what options are available to patients with type 2 diabetes?", *Am.J.Med.*, vol. 126, no. 9 Suppl 1, p. S28-S37.
84. Holstein, A., Patzer, O. M., Machalke, K., Holstein, J. D., Stumvoll, M., Kovacs, P. 2012, "Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study", *Diabetes Care*, vol. 35, no. 5, pp. 972-975.
85. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Module 2.7.4 summary of clinical safety for for albiglutide for type 2 diabetes.*
86. Nauck, M. A. 2011, "Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications", *Am.J.Med.*, vol. 124, no. 1 Suppl, pp. S3-18.
87. Watson, L., Wilson, B. P., Alsop, J., Kumar, S. 2011, "Weight and glycaemic control in type 2 diabetes: what is the outcome of insulin initiation?", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 13, no. 9, pp. 823-831.
88. DeFronzo, R. A. 2010, "Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009", *Diabetologia*, vol. 53, no. 7, pp. 1270-1287.
89. Gough, S. C., Kragh, N., Ploug, U. J., Hammer, M. 2009, "Impact of obesity and type 2 diabetes on health-related quality of life in the general population in England", *Diabetes Metab Syndr.Obes.*, vol. 2, pp. 179-184.
90. Hunger, M., Schunk, M., Meisinger, C., Peters, A., Holle, R. 2012, "Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies", *J.Diabetes Complications*, vol. 26, no. 5, pp. 413-418.
91. Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y., Yang, C. W. 2013, "Chronic kidney disease: global dimension and perspectives", *Lancet*, vol. 382, no. 9888, pp. 260-272.
92. Happich, M., Landgraf, R., Piehlmeier, W., Falkenstein, P., Stamenitis, S. 2008, "The economic burden of nephropathy in diabetic patients in Germany in 2002", *Diabetes Res.Clin.Pract.*, vol. 80, no. 1, pp. 34-39.

93. Laliberte, F., Bookhart, B. K., Vekeman, F., Corral, M., Duh, M. S., Bailey, R. A., Piech, C. T., Lefebvre, P. 2009, "Direct all-cause health care costs associated with chronic kidney disease in patients with diabetes and hypertension: a managed care perspective", *J.Manag.Care Pharm.*, vol. 15, no. 4, pp. 312-322.
94. National Kidney Foundation 2014, "KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update"  
[http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf) (eingesehen am 6-3-2014)
95. European Medicines Agency (EMA) 26-6-2014, "Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Victoza"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf) (eingesehen am 26-6-2014)
96. European Medicines Agency (EMA) 3-1-2014, "Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Bydureon"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002020/WC500108241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf) (eingesehen am 5-5-2014)
97. European Medicines Agency (EMA) 25-11-2013, "Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Byetta"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf) (eingesehen am 5-5-2014)
98. European Medicines Agency (EMA) 25-11-2013, "Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Lyxumia"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf) (eingesehen am 5-5-2014)
99. Detournay, B., Simon, D., Guillausseau, P. J., Joly, D., Verges, B., Attali, C., Clement, O., Briand, Y., Delaitre, O. 2012, "Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France: prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes", *Diabetes Metab*, vol. 38, no. 2, pp. 102-112.
100. Chen, S. Y., Siu, K., Kovacs, B., Stokes, M., Rao, P., Sander, S., Boulanger, L. 2012, "Clinical and economic outcomes associated with National Kidney Foundation guideline-concordant oral antidiabetic drug treatment among type 2 diabetes patients with chronic kidney disease", *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 28, no. 4, pp. 493-501.
101. del Pozo-Fernandez, C., Pardo-Ruiz, C., Sanchez-Botella, C., Blanes-Castaner, V., Lopez-Menchero, R., Gisbert-Selles, C., Sanchez-Jodar, C., Alvarez-Avellan, L. 2012, "Discrepancies among consensus documents, guidelines, clinical practice and the legal framework for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients", *Nefrologia.*, vol. 32, no. 3, pp. 367-373.

102. Koro, C. E., Lee, B. H., Bowlin, S. J. 2009, "Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States", *Clin.Ther.*, vol. 31, no. 11, pp. 2608-2617.
103. Chen, S. Y., Lee, Y. C., Alas, V., Greene, M., Brixner, D. 2013, "Outcomes Associated with Concordance with National Kidney Foundation Guideline Recommendations of Oral Antidiabetic Drug Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate to Severe Chronic Kidney Disease", *Endocr.Pract.* pp. 1-31.
104. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2013, "Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2010"  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-lang-5.pdf) (eingesehen am 4-4-2014)
105. Biesenbach, G., Raml, A., Schmekal, B., Eichbauer-Sturm, G. 2003, "Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients", *Diabet.Med.*, vol. 20, no. 8, pp. 642-645.
106. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Clinical study report. HARMONY 8. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide as compared with sitagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus with renal impairment.*
107. Fachinformation.Eperzan® 2014, GlaxoSmithKline (GSK).  
<http://www.fachinfo.de/> (eingesehen am 21-7-2014)
108. Asche, C., LaFleur, J., Conner, C. 2011, "A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes", *Clin.Ther.*, vol. 33, no. 1, pp. 74-109.
109. Ho, P. M., Rumsfeld, J. S., Masoudi, F. A., McClure, D. L., Plomondon, M. E., Steiner, J. F., Magid, D. J. 2006, "Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus", *Arch.Intern.Med.*, vol. 166, no. 17, pp. 1836-1841.
110. Pollack, M. F., Purayidathil, F. W., Bolge, S. C., Williams, S. A. 2010, "Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life", *Diabetes Res.Clin.Pract.*, vol. 87, no. 2, pp. 204-210.
111. Florez, H., Luo, J., Castillo-Florez, S., Mitsi, G., Hanna, J., Tamariz, L., Palacio, A., Nagendran, S., Hagan, M. 2010, "Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes", *Postgrad.Med.*, vol. 122, no. 2, pp. 112-120.

112. Balasanthiran, L., Munro, N., Watters, K. 2012, "Liraglutide withdrawal rates: 'real world' practice", *Practical Diabetes*, vol. 29, no. 4, pp. 144-146.
113. Evans, M., McEwan, P., O'Shea, R., George, L. 2013, "A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice", *Diabetes Ther.*, vol. 4, no. 1, pp. 27-40.
114. Rubin, R. R. 2005, "Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus", *Am.J.Med.*, vol. 118 Suppl 5A, pp. 27S-34S.
115. Donnan, P. T., MacDonald, T. M., Morris, A. D. 2002, "Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study", *Diabet.Med.*, vol. 19, no. 4, pp. 279-284.
116. Guillausseau, P. J. 2003, "Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice", *Diabetes Metab*, vol. 29, no. 1, pp. 79-81.
117. Kardas, P. 2005, "The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes)", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 7, no. 6, pp. 722-728.
118. Morningstar, B. A., Sketris, I. S., Kephart, G. C., Sclar, D. A. 2002, "Variation in pharmacy prescription refill adherence measures by type of oral antihyperglycaemic drug therapy in seniors in Nova Scotia, Canada", *J.Clin.Pharm.Ther.*, vol. 27, no. 3, pp. 213-220.
119. Garcia-Perez, L. E., Alvarez, M., Dilla, T., Gil-Guillen, V., Orozco-Beltran, D. 2013, "Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes", *Diabetes Ther.*, vol. 4, no. 2, pp. 175-194.
120. Peyrot, M., Barnett, A. H., Meneghini, L. F., Schumm-Draeger, P. M. 2012, "Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study", *Diabet.Med.*, vol. 29, no. 5, pp. 682-689.
121. Polonsky, W. H., Fisher, L., Hessler, D., Bruhn, D., Best, J. H. 2011, "Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes", *Diabetes Obes.Metab*, vol. 13, no. 2, pp. 144-149.
122. Bristol-Myers Squibb (BMS) 2014, "Highlights of prescribing information (US) - Bydureon"  
[http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_bydureon.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_bydureon.pdf) (eingesehen am 3-4-2014)
123. Aronson, R. 2012, "The role of comfort and discomfort in insulin therapy", *Diabetes Technol.Ther.*, vol. 14, no. 8, pp. 741-747.
124. Bretzel, R. G., Dippel, F. W., Linn, T., Neilson, A. R. 2009, "Comparison of treatment costs in inadequately controlled type 2 diabetes in Germany based on the APOLLO trial with insulin glargine", *J.Med.Econ.*, vol. 12, no. 2, pp. 87-97.

125. Jones, S., Castell, C., Goday, A., Smith, H. T., Nicolay, C., Simpson, A., Salaun-Martin, C. 2012, "Increase in direct diabetes-related costs and resource use in the 6 months following initiation of insulin in patients with type 2 diabetes in five European countries: data from the INSTIGATE study", *Clinicoecon.Outcomes.Res.*, vol. 4, pp. 383-393.
126. Yeaw, J., Lee, W. C., Wolden, M. L., Christensen, T., Groleau, D. 2012, "Cost of Self-Monitoring of Blood Glucose in Canada among Patients on an Insulin Regimen for Diabetes", *Diabetes Ther.*, vol. 3, no. 1, p. 7.
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-9-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach J 35a SGB V - Lixisenatid"  
[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Lixisenatid\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf)  
(eingesehen am 5-3-2014)
128. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-2-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach J 35a SGB V - Linagliptin"  
[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf)  
(eingesehen am 5-3-2014)
129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1-10-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach J 35a SGB V - Sitagliptin"  
[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf)  
(eingesehen am 6-3-2014)
130. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1-10-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach J 35a SGB V - Vildagliptin"  
[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf) (eingesehen am 6-3-2014)
131. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 1-10-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach J 35a SGB V - Saxagliptin"  
[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf)  
(eingesehen am 6-3-2014)
132. Rathmann, W., Scheidt-Nave, C., Roden, M., and Herder, C. 2013, "Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion"  
<http://edoc.rki.de/oa/articles/re6W5BPUh9vc/PDF/27ob4gM2w20fQ.pdf> (eingesehen am 6-3-2014)

133. Heidemann, C., Du, Y., Rathmann, W., and Scheidt-Nave, C. 2013, "Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)"  
<http://edoc.rki.de/oa/articles/reStimZmeS2/PDF/28z6BcQzEazE.pdf> (eingesehen am 6-3-2014)
134. Deutsche Diabetes-Hilfe 2014, "Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014"  
[http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2014\\_kl.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf) (eingesehen am 2-4-2014)
135. Graf, C. 2013, "Regionale Prävalenzen des Diabetes mellitus in Deutschland"  
<http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2013/131113-Diabetes-Atlas/PDF-Diabetes-Verteilung.pdf> (eingesehen am 6-3-2014)
136. Robert Koch Institut (RKI). 2011, "Diabetes mellitus in Deutschland", *Robert Koch Institut (RKI)*.
137. GKV-Spitzenverband 2014, "Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung"  
[http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/gkv\\_kennzahlen/gkv\\_kennzahlen.jsp#lightbox](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp#lightbox) (eingesehen am 2-4-2014)

### 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 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-7 bis 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>				
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Albiglutid: 1 x wöchentlich  Metformin: 2 – 3 x täglich	Kontinuierlich	1
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Metformin: 2 – 3 x täglich  Glibenclamid: 1 – 2 x täglich  oder  Glimepirid: 1 x täglich	Kontinuierlich	1
<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 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für Albiglutid (Eperzan®) entspricht die Population in der Add-on Kombinationstherapie Albiglutid + Metformin der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die Behandlung von T2DM Patienten findet kontinuierlich statt (<sup>1</sup>Bundesärztekammer (BÄK) 2014).

Die Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus für Glibenclamid, Glimepirid und Metformin wurden den Fachinformationen entnommen (<sup>2</sup>Fachinformation GlibenHEXAL 2012; <sup>3</sup>Fachinformation Glimepirid HEXAL 2012; <sup>4</sup>Fachinformation Metformin HEXAL 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>			
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Albiglutid 1 x wöchentlich  Metformin 2 – 3 x täglich	Albiglutid: 52 Metformin: 365
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Metformin 2 – 3 x täglich  Glibenclamid 1 – 2 x täglich  oder  Glimepirid 1 x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) - DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (DDD)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>				
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Albiglutid: 52 Metformin: 365	Albiglutid: 30 oder 50 mg  Metformin: 2g DDD	Albiglutid: 1560 oder 2600mg  Metformin: 730g
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	365	Metformin: 2g DDD  Glibenclamid: 10mg O; 7mg O mikrokristalline Substanz DDD  oder  Glimepirid: 2mg DDD	Metformin: 730g  Glibenclamid: 3650mg; 555mg O mikrokristalline Substanz  oder  Glimepirid: 730mg

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>				
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	Albiglutid: 52 Metformin: 365	Albiglutid: 30 – 50 mg Metformin: 1 – 3g	Albiglutid: 1560 – 2600mg Metformin: 365 – 1095g
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	365	Metformin: 1 – 3g Glibenclamid: 1,75 – 10 mg oder Glimperid: 1 – 6mg	Metformin: 365 – 1095g Glibenclamid: 638,75 – 3650mg oder Glimperid: 365 – 2190mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

In Tabelle 3-11 wurden die DDD für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Die DDD-Angaben für Glibenclamid, Glimperid und Metformin wurden der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 entnommen (<sup>5</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014). Da für Albiglutid noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, wurden die Angaben zur Dosierung gemäß der Fachinformation dargestellt: Die empfohlene Dosis von Eperzan beträgt 30 mg einmal wöchentlich subkutan angewendet. Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden (<sup>6</sup>Fachinformation Eperzan 2014).

In Tabelle 3-12 wurden Spannen zum täglichen Verbrauch angegeben die als Grundlage für die Darstellung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-17 dienen. Die minimale und maximale

Dosierung von Albiglutid, Glimpirid, Glibenclamid und Metformin wurden den Fachinformationen entnommen (<sup>6</sup>Fachinformation Eperzan 2014; <sup>3</sup>Fachinformation Glimpirid HEXAL 2012; <sup>2</sup>Fachinformation GlibenHEXAL 2012; <sup>4</sup>Fachinformation Metformin HEXAL 2012).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>		
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Albiglutid: 4x30mg EPERZAN 30MG PLV+LSM INJ 126,04 €  4x50mg EPERZAN 50MG PLV+LSM INJ 126,04 €  Metformin: 180 St. METFORMIN HEXAL 1000 mg Filmtabletten 18,78 € (AVP = FB)	Albiglutid: 117,87 €  Metformin: 16,36 €
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Metformin: 180 St. METFORMIN HEXAL 1000 mg Filmtabletten 18,78 € (AVP = FB)  Glibenclamid: 180 St. GLIBENHEXAL 3,5 Tabletten 14,93 € (AVP = FB)  oder  Glimepirid: 180 St. GLIMEPIRID HEXAL 2 mg Tabletten 27,18 € (AVP = FB)	Metformin: 16,36 €  Glibenclamid: 12,82 €  oder  Glimepirid: 24,10 €

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

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde jeweils die größte und wirtschaftlichste Packung gewählt, Importarzneien wurden nicht berücksichtigt. Beispielhaft wird hier die

Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten für Insulin glargin (Lantus® SoloStar®) dargestellt (für die tabellarische Darstellung für Insulin glargin siehe Modul 3D). Diese Berechnung erfolgte analog zu den übrigen Substanzen (Lauer Taxe Stand 15. Juni) (<sup>7</sup>Lauer Fischer GmbH 2014; <sup>8</sup>Lauer Fischer GmbH 2014; <sup>9</sup>Lauer Fischer GmbH 2014; <sup>10</sup>Lauer Fischer GmbH 2014; <sup>11</sup>Lauer Fischer GmbH 2014). Für festbetragsregelte Arzneimittel wurde ein 10%-iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen; dieses entspricht dem Vorgehen des G-BA zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Festbetragsarzneimittel in anderen Beschlüssen (<sup>12</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Für Albiglutid (Eperzan®) wurden die Preise aller Packungen angegeben, so wie sie am 11. 09. 2014 an die Lauer-Taxe gemeldet wurden.

### **LANTUS 100 E/ml SoloStar Fertigpen, 10x3 ml**

Die Kosten für LANTUS 100 E/ml SoloStar Fertigpen, 10x3 ml setzen sich gemäß Angaben der Lauer Taxe (Stand 15. Juni 2014) wie folgt zusammen:

Der Apothekenabgabepreis (AVP) beträgt **147,06 €** hiervon werden

- **7,53 €** Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V ohne Rabatte nach §130a Abs. 8 SGB V und
- **1,80 €** gemäß § 130 SGB V abgezogen.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV von **147,06 € - 7,53 € - 1,80 € = 137,73 €**

#### **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 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung*

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

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>				
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	keine		
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	keine		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In der Fachinformation werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Albiglutid aufgeführt, eine Pen-Kanüle bzw. Einmalnadel ist dem Fertigen bereits beigelegt (<sup>6</sup>Fachinformation Eperzan 2014). Eine etwaig erforderliche Blutzuckerselbstkontrolle zur Anpassung der Dosis bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin wurde nicht als zusätzliche notwendige GKV-Leistung aufgenommen da diese nicht der Definition einer *notwendige[n] regelhafte[n] Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV* entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
keine	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-16: 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>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>				
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	keine		
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	keine		

Zur Darstellung der Jahrestherapiekosten unter Tabelle 3-17 pro Patient und für die GKV insgesamt wurden die in Tabelle 3-12 aufgeführten Spannen zugrunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Populationen wurde wie oben berechnet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 3-17: 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>Add-on Kombinationstherapie mit Metformin</b>			
Albiglutid + Metformin (zu bewertendes Arzneimittel)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	1.569,70 € – 1.636,05 €	1.021.727.033,06 € – 1.064.914.778,86 €
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin	46,17 € – 177,51 €  oder  57,61 € – 246,14 €	30.054.049,63 € – 115.542.679,08 €  oder  37.498.809,88 € – 160.211.240,58 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

### 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.*

Wie unter 3.2.3 dargestellt, wird von einem jährlichen Anstieg der Prävalenz in allen Teilpopulationen von ca. 2,57% ausgegangen.

Die Fachinformation von Albiglutid führt abgesehen von Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile keine Kontraindikationen auf (<sup>6</sup>Fachinformation Eperzan 2014). Die Zielpopulation wird somit nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt. Die Versorgung mit Albiglutid wird – wie die mit anderen Antidiabetika – nahezu ausschließlich im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid wurde in einem umfassenden klinischen Phase-III-Programm, bestehend aus acht multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien als Mono- und Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika sowie Insulin untersucht. In der Gesamtschau betrug die Rate an Studienabbruchern aufgrund von Nebenwirkungen 8,41% im Albiglutid Arm. Für die Darstellung der Versorgungsanteile von Albiglutid wurde eine von GSK durchgeführte Berechnung zur Entwicklung des GLP-1 Marktes insgesamt sowie die Entwicklung der Patientenzahlen nach Inverkehrbringung von Bydureon® zugrunde gelegt. Bydureon, ebenfalls aus der Klasse der GLP-1 und ebenfalls einmal wöchentlich verabreicht, weist zwar ohne eine Zulassung in der Monotherapie ein weniger breites Label auf, dieses wurde in der Berechnung aber berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung aller oben genannten Punkte belaufen sich die so prognostizierten Patientenzahlen für Albiglutid im dritten Jahr nach Inverkehrbringung auf ca. 43.000 Patienten.

Aussagen zu Patientenpräferenzen können noch nicht gemacht werden, GSK führt aber derzeit eine Studie durch, die Trade-off Patientenpräferenzen hinsichtlich verschiedener Attribute von T2DM Medikamenten untersucht. Diese Attribute umfassen u.a. HbA1c-Werte, die Häufigkeit der Einnahme und Art der Anwendung sowie Gewichtsveränderungen. Eine Publikation dieser Daten soll in Q2 2015 erfolgen.

*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.*

Auf Basis der oben angenommenen Versorgungsanteile würden die realistischen Jahrestherapiekosten im dritten Jahr nach Launch 66.070.360,00 € betragen. Das entspricht einer Population von 43.000 Patienten und somit einer Abweichung gegenüber dem Gesamtpotenzial von 97,13%.

### 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.*

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand 15. Juni 2014) entnommen. Angaben zur DDD wurden der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 entnommen. Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen

### 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.*

#### Referenzliste

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2014, "Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie

des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014."

[http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie) (eingesehen am 26-6-2014)

2. Fachinformation GlibenHEXAL 2012, Hexal AG. (eingesehen am 30-6-2014)
3. Fachinformation Glimepirid HEXAL 2012, Hexal AG. (eingesehen am 30-6-2014)
4. Fachinformation Metformin HEXAL 2012, Hexal AG. (eingesehen am 30-6-2014)
5. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) and Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014"  
[http://www.wido.de/aml\\_atc-code.html](http://www.wido.de/aml_atc-code.html) (eingesehen am 11-6-2014)
6. Fachinformation Eperzan 2014, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 21-7-2014)
7. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer-Taxe Auszug Gilbenclamid*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 25-7-2014)
8. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer-Taxe Auszug Glimepirid*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 25-7-2014)
9. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer Taxe Auszug Metformin*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 25-7-2014)
10. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer Taxe Auszug Insulin glargin*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 25-7-2014)
11. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer Taxe Auszug Humaninsulin*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 25-7-2014)
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-9-2013, "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 – Lixisenatid"  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Lixisenatid\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf) (eingesehen am 30-6-2014)

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Eperzan (Albiglutid) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) (<sup>1</sup>Fachinformation Eperzan 2014; <sup>2</sup>Gebrauchsinformation Eperzan 2014).

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

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich hierzu keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Albiglutid.

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation von Albiglutid enthält unter *4.2 Dosierung und Art der Anwendung* folgende Angaben zur Diagnostik insbesondere zur Blutzuckerselbstkontrolle:

*Die Anwendung von Eperzan erfordert keine spezielle Blutzuckerselbstkontrolle. Allerdings kann bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.*

#### **Überwachungsmaßnahmen**

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen. Außerdem ergeben sich keine besonderen Anforderungen bezüglich der behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

***Dosierung und Art der Anwendung*** (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

#### *Dosierung*

*Die empfohlene Dosis von Eperzan beträgt 30 mg einmal wöchentlich subkutan angewendet.*

*Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden.*

*Wird Eperzan einer laufenden Metformin-Therapie hinzugefügt, ist keine Änderung der Metformin-Dosis erforderlich. Möglicherweise muss bei Beginn einer Eperzan-Therapie die Dosis von gleichzeitig angewendeten Insulinsekretagoga (wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen) oder von Insulin reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).*

*Die Anwendung von Eperzan erfordert keine spezielle Blutzuckerselbstkontrolle. Allerdings kann bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.*

*Eperzan kann zu einer beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.*

*Eperzan sollte einmal wöchentlich jeweils am gleichen Wochentag angewendet werden. Der Wochentag, an dem Eperzan angewendet wird, kann, falls erforderlich, geändert werden, sofern die letzte Injektion 4 oder mehr Tage zurück liegt.*

*Wurde eine Injektion versäumt, sollte sie so bald wie möglich innerhalb von 3 Tagen nachgeholt werden. Anschließend kann die Behandlung am üblichen für die Injektion gewählten Wochentag fortgesetzt werden. Sind seit der versäumten Injektion mehr als 3 Tage vergangen, sollte diese Injektion ganz ausgelassen und die Behandlung mit der nächsten regulären Dosis am üblichen Wochentag fortgesetzt werden.*

*Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre)*

*Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Lebensalters ist nicht erforderlich. Die klinische Erfahrung mit Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).*

*Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion*

*Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 60 bis 89 bzw. 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.2). Da nur sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und dialysepflichtigen Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Eperzan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).*

*Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion*

*Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen keine Studien zu Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).*

*Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eperzan bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.*

#### Art der Anwendung

*Eperzan ist zur Anwendung vom Patienten selbst als subkutane Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm vorgesehen.*

*Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.*

*Jeder Peninjektor darf jeweils nur von einem Patienten verwendet werden und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.*

*Das lyophilisierte Pulver im Pen muss vor der Injektion rekonstituiert werden.*

*Vollständige Anleitung zur Rekonstitution und Anwendung von Eperzan, siehe Abschnitt 6.6 sowie die Gebrauchsanweisung in der Packungsbeilage.*

*Bei gleichzeitiger Anwendung von Eperzan und Insulin muss jedes Arzneimittel als separate Injektion gegeben werden. Die beiden Arzneimittel dürfen keinesfalls gemischt werden. Eperzan und Insulin können in die gleiche Körperregion gegeben werden, allerdings dürfen die Injektionsstellen nicht direkt nebeneinander liegen.*

#### **Gegenanzeigen** (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

*Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen mit Eperzan bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und Eperzan soll bei diesen Patienten nicht angewendet werden. Eperzan soll nicht zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.*

#### Akute Pankreatitis

*Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit Eperzan über Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).*

*Die Patienten müssen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss die Behandlung mit Eperzan ausgesetzt werden; falls sich die Pankreatitis bestätigt, soll die Behandlung mit Eperzan nicht wiederaufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.*

#### Hypoglykämien

*Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie*



*Sulfonylharnstoffen) oder Insulin ist das Hypoglykämierisiko erhöht. Daher muss gegebenenfalls die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.8).*

#### Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Eperzan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (einschließlich schwerer Gastroparese) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.*

#### Einschränkung der Nierenfunktion

*Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Eperzan erhielten, litten häufiger an Durchfall, Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Derartige gastrointestinale Ereignisse können eine Dehydratation und Verschlechterung der Nierenfunktion nach sich ziehen.*

#### Beendigung der Behandlung

*Nach Beendigung der Behandlung kann die Wirkung von Eperzan anhalten, da die Albiglutid-Plasmakonzentration nur langsam über ungefähr 3 bis 4 Wochen abnimmt. Dies ist bei der Wahl und Dosierung anderer Arzneimittel entsprechend zu berücksichtigen, da Nebenwirkungen, und zumindest teilweise, die Wirkung fortbestehen können, bis die Albiglutid-Konzentration abnimmt.*

#### Patientengruppen, bei denen das Arzneimittel nicht untersucht wurde

*Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV.*

*Eperzan wurde nicht in Kombination mit prandialem Insulin, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren oder Natrium/Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren untersucht.*

*Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Albiglutid in Kombination mit Thiazolidindionen allein, Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen bzw. Metformin + Sulfonylharnstoffen + Thiazolidindionen vor.*

#### Natriumgehalt

*Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5-ml-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.*

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln** (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

*Albiglutid verzögert die Magenentleerung und kann potenziell die Resorption von gleichzeitig angewendeten oralen Arzneimitteln beeinflussen. Nach Gabe einer 100-mg-Einzeldosis an gesunde Probanden verlangsamte Albiglutid die Magenentleerung im Vergleich zu Placebo*

*sowohl in Bezug auf feste Stoffe als auch auf Flüssigkeiten (siehe Abschnitt 5.1). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite oder solchen, die eine sorgfältige klinische Überwachung erfordern, ist Vorsicht geboten.*

#### Acarbose

*Acarbose ist kontraindiziert bei Patienten mit Darmverschluss. Vorsicht ist geboten, wenn Acarbose gleichzeitig mit Albiglutid angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).*

#### Simvastatin

*Bei Gabe einer Simvastatin-Einzeldosis (80 mg) zusammen mit Steady-State-Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich) nahm die AUC von Simvastatin um 40 % ab und die C<sub>max</sub> um 18 % zu. Die AUC von Simvastatin-Säure stieg um 36 % und die C<sub>max</sub> um etwa 100 % an. Es wurde eine Verkürzung der Halbwertszeit von Simvastatin und Simvastatin-Säure von ~ 7 Stunden auf 3,5 Stunden beobachtet. Albiglutid hatte in klinischen Studien keinen Einfluss auf die Sicherheit von Simvastatin.*

#### Digoxin

*Albiglutid hatte keinen bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin-Einzeldosen (0,5 mg), wenn diese zu Steady-State-Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich) angewendet wurden.*

#### Warfarin

*Bei Gabe einer Einzeldosis an racemischem Warfarin (25 mg) zu Steady-State-Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich) wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des R- und S-Enantiomers von Warfarin beobachtet. Darüber hinaus hatte Albiglutid keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin (bestimmt über den INR-Wert).*

#### Orale Kontrazeptiva

*Albiglutid (50 mg einmal wöchentlich im Steady-State) hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums mit Norethisteron 0,5 mg und Ethinylestradiol 0,035 mg. Darüber hinaus wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Albiglutid und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das luteinisierende Hormon, das follicelstimulierende Hormon oder Progesteron beobachtet.*

Es finden sich in der Fach- und Gebrauchsinformation von Albiglutid keine Angaben zu Interaktionen mit Lebensmitteln.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)Schwangerschaft

*Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eperzan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eperzan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.*

*Angesichts der langen Auswaschphase von Albiglutid sollte Eperzan mindestens 1 Monat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.*

Stillzeit

*Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Anwendung von Eperzan in der Stillzeit stützen.*

*Es ist nicht bekannt, ob Albiglutid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da Albiglutid ein Albumin-basiertes therapeutisches Protein ist, ist ein Übergang in die Muttermilch beim Menschen wahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Eperzan zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen. Bei den Nachkommen von Mäusen, die in der Trage- und Säugezeit mit Albiglutid behandelt wurden, wurde ein verringertes Körpergewicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).*

Fertilität

*Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Eperzan auf die Fertilität beim Menschen vor. Studien an Mäusen zeigten unter maternal toxischen Dosen verminderte Östruszyklen, jedoch keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.*

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen** (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

*Eperzan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffen) oder Insulin sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass sie Vorsichtsmaßnahmen treffen müssen, um beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen eine Hypoglykämie zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).*

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Eperzan wurde in 8 placebo- oder aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien bei mehr als 2.300 Patienten angewendet.*

*Hintergrundtherapien waren in diesen Studien Diät und Bewegung, Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, Insulin glargin oder eine Kombination von Antidiabetika.*

*Die Studiendauer reichte von 32 Wochen bis zu 3 Jahren. Die folgenden Häufigkeitsangaben entsprechen den kombinierten Daten für beide Dosen von Eperzan (30 mg oder 50 mg subkutan einmal wöchentlich).*

*Die schwerwiegendste Nebenwirkung in klinischen Studien war die akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4).*

*Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien, die bei  $\geq 5\%$  der mit Eperzan behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhö, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle wie Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz.*

### **Überdosierung** (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

*In klinischen Studien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes betrug die höchste angewendete Eperzan-Dosis 100 mg subkutan alle 4 Wochen für 12 Wochen. Diese Dosis war mit vermehrter Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen verbunden.*

*Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Eperzan. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte eine geeignete supportive klinische Behandlung eingeleitet werden, die sich am klinischen Zustand des Patienten orientiert. Zu erwartende Symptome einer Überdosierung können starke Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen sein. Angesichts der Halbwertszeit von Albiglutid (5 Tage) ist gegebenenfalls eine längerfristige Beobachtung und Behandlung derartiger Symptome erforderlich.*

*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 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.*

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) handelt es sich bei Eperzan um ein Arzneimittel das der Verschreibungspflicht unterliegt (<sup>3</sup>European Commission 2014).

*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 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.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 Summary Table of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren (<sup>4</sup>European Union 2014).

In der folgenden Tabelle 3-18 werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation für Eperzan umgesetzt sind (<sup>1</sup>Fachinformation Eperzan 2014):

Tabelle 3-18 (Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung (Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 Summary table of risk

minimisation measures“ des Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan; in kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Eperzan eingefügt.)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Akute Pankreatitis	<p>Besonderer Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme in Abschnitt 4.4 der Fachinformation hinsichtlich der Anwendung bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte sowie Anleitungen welche Aktionen durchzuführen sind, wenn eine Pankreatitis vermutet oder bestätigt wird:</p> <p><u>Akute Pankreatitis</u>  <i>Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit Eperzan über Fälle von akuter Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p><i>Die Patienten müssen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis muss die Behandlung mit Eperzan ausgesetzt werden; falls sich die Pankreatitis bestätigt, soll die Behandlung mit Eperzan nicht wiederaufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.</i></p> <p>Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen.</p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine
Gastrointestinale Ereignisse (d. h. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkrankung und Darmverschluss)	<p>Besonderer Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme in Abschnitt 4.4 der Fachinformation hinsichtlich der Anwendung bei Patienten mit schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:</p> <p><u>Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>  <i>Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Eperzan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (einschließlich schwerer Gastroparese) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.</i></p> <p><u>Einschränkung der Nierenfunktion</u>  <i>Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Eperzan erhielten, litten häufiger an Durchfall, Übelkeit und Erbrechen als Patienten mit</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Derartige gastrointestinale Ereignisse können eine Dehydratation und Verschlechterung der Nierenfunktion nach sich ziehen.</i></p> <p>Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen.</p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	
Hypoglykämie	<p>Reduktion der Dosis von gleichzeitig angewendeten Sulfonylharnstoffen oder Insulin und Blutzuckerselbstkontrolle können erforderlich sein, dies ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation Dosierung und Art der Anwendung beschrieben:</p> <p><i>Möglicherweise muss bei Beginn einer Eperzan-Therapie die Dosis von gleichzeitig angewendeten Insulinsekretagoga (wie beispielsweise Sulfonylharnstoffen) oder von Insulin reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).</i></p> <p><i>Die Anwendung von Eperzan erfordert keine spezielle Blutzuckerselbstkontrolle. Allerdings kann bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.</i></p> <p>Besonderer Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahme in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Vorsorgliche Anleitung hinsichtlich der möglichen Notwendigkeit zur Reduktion der Dosis von gleichzeitig angewendeten Sulfonylharnstoffen oder Insulin:</p> <p><u>Hypoglykämien</u></p> <p><i>Bei Anwendung von Eperzan in Kombination mit Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffen) oder Insulin ist das Hypoglykämierisiko erhöht. Daher muss gegebenenfalls die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins reduziert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern (siehe Abschnitte 4.2, 4.8).</i></p> <p>Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen.</p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Reaktionen an der Injektionsstelle	<p>Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen.</p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine
Immunogenität (z. B. klinische Folgeerkrankungen von Anti-Drug-Antikörpern, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, andere immunologische Ereignisse)	<p>Abschnitt 4.3 der Fachinformation, Kontraindikation für die Anwendung bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.</p> <p>Diskutiert in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen:</p> <p><i>Immunogenität</i></p> <p><i>Der prozentuale Anteil der Patienten, die während der Behandlung Antikörper gegen Albiglutid ausbildeten, betrug 4 % (128/2.934). In einem In-vitro-Test bewirkte keiner dieser Antikörper eine Neutralisierung der Wirkung von Albiglutid, die Antikörperbildung war im Allgemeinen vorübergehend und nicht mit einer verminderten Wirksamkeit assoziiert [bestimmt anhand von HbA1c und Nüchternplasmaglukose (NPG)].</i></p> <p><i>Auch wenn die meisten Patienten, bei denen Reaktionen an der Injektionsstelle auftraten, keine Antikörper aufwiesen (~ 85 %), wurden Reaktionen an der Injektionsstelle bei Antikörper-positiven Patienten (41 %; n = 116) häufiger beschrieben als bei Antikörper-negativen Patienten (14 %; n = 1.927). Diese Ereignisse waren vorwiegend leicht ausgeprägt und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch. Ansonsten war das Profil der unerwünschten Ereignisse bei Antikörper-positiven und Antikörper-negativen Patienten generell vergleichbar.</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine
Pneumonie	<p>Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen.</p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine



Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Vorhofflimmern/Vorhofflattern	Auflistung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen.  Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Kardiovaskuläre Sicherheit der antidiabetischen Therapie	Keine  Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	Diskutiert in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Präklinische Daten zur Sicherheit:  <i>Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Albiglutid durchgeführt, wegen der Immunogenität an Nagetierspezies. In 2-jährigen Studien zum kanzerogenen Potential anderer GLP-1-Rezeptoragonisten wurden bei Nagetierspezies C-Zell-Tumoren der Schilddrüse beobachtet. Die in den Studien zu diesen anderen Substanzen bei Nagetierspezies beobachteten C-Zell-Hyperplasien und C-Zell-Tumoren der Schilddrüse waren mit einem Anstieg der Calcitonin-Serumkonzentration verbunden. In einer 21-tägigen Studie an Mäusen verursachte auch Albiglutid einen dosisabhängigen Anstieg der Calcitonin-Serumkonzentration, so dass Schilddrüsentumoren bei Nagetierspezies auch unter Albiglutid theoretisch möglich sind. In den Schilddrüsen von Affen, die für bis zu 52 Wochen bis zu 50 mg/kg/Woche (das 75-Fache der klinischen Exposition auf Grundlage der AUC) erhielten, wurden keine Albiglutid-bedingten Veränderungen festgestellt. Die klinische Relevanz der bei Nagetierspezies beobachteten C-Zell-Tumoren der Schilddrüse ist nicht bekannt.</i>  Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Hepatotoxizität	Keine  Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Pankreaskarzinome	Keine  Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Maligne Neoplasmen, die einer Kombinationsbehandlung mit Insulin nachfolgen	Keine  Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Foetale/neonatale Entwicklungstoxizität	<p>Diskutiert in Abschnitt 4.6 der Fachinformation Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit mit Anleitung bezüglich Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit; Anleitung bezüglich Vorlaufzeit zum Absetzen vor einer geplanten Schwangerschaft:</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p><i>Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eperzan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eperzan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.</i></p> <p><i>Angesichts der langen Auswaschphase von Albiglutid sollte Eperzan mindestens 1 Monat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.</i></p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p><i>Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Anwendung von Eperzan in der Stillzeit stützen.</i></p> <p><i>Es ist nicht bekannt, ob Albiglutid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da Albiglutid ein Albumin-basiertes therapeutisches Protein ist, ist ein Übergang in die Muttermilch beim Menschen wahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Eperzan zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen. Bei den Nachkommen von Mäusen, die in der Trage- und Säugezeit mit Albiglutid behandelt wurden, wurde ein verringertes Körpergewicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).</i></p> <p><u>Fertilität</u></p> <p><i>Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Eperzan auf die Fertilität beim Menschen vor. Studien an Mäusen zeigten unter maternal toxischen Dosen verminderte Östruszyklen, jedoch keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.</i></p> <p>Diskutiert in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Präklinische Daten zur Sicherheit:</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>In Studien zur Reproduktionstoxizität von Albiglutid an Mäusen hatten Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag (ein niedriges Vielfaches der klinischen Exposition) keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität. Unter 50 mg/kg/Tag, einer maternal toxischen Dosis (Reduktion des Körpergewichts und verminderte Futteraufnahme), wurden verminderte Östruszyklen beobachtet. Unter 50 mg/kg/Tag (ein niedriges Vielfaches der klinischen Exposition) wurden Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung (embryofetale Letalität und Fehlbildungen des Skelettsystems) beobachtet. Die Nachkommen von Mäusen, die während der Organogenese 50 mg/kg/Tag erhielten, hatten vor dem Absetzen ein geringeres Körpergewicht (das sich nach dem Absetzen normalisierte) und zeigten Dehydratation und niedrige Körpertemperatur sowie eine Verzögerung der Separation von Eichel und Vorhaut. Unter 5 mg/kg/Tag (eine Exposition vergleichbar mit der klinischen Exposition) wurden keine Auswirkungen beobachtet.</i></p> <p><i>In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen, die in der Trage- oder Säugezeit <math>\geq 1</math> mg/kg/Tag Albiglutid (eine Exposition unterhalb der klinischen Exposition) erhielten, wurde in der F1-Generation ein verringertes Körpergewicht vor dem Absetzen beobachtet. Das verringerte Körpergewicht in der F1-Generation normalisierte sich nach dem Absetzen, mit Ausnahme weiblicher F1-Nachkommen von Muttertieren, die perinatal (Ende der Gestation bis 10 Tage nach der Geburt) <math>\geq 5</math> mg/kg/Tag erhielten. Es wurden keine weiteren Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Albiglutid wurde in Spuren im Plasma der Nachkommen nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Körpergewicht bei den Nachkommen auf eine direkte Wirkung von Albiglutid auf die Nachkommen oder sekundär auf die Auswirkungen beim Muttertier zurückzuführen war.</i></p> <p><i>In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen wurde unter allen Dosen (<math>\geq 1</math> mg/kg/Tag) eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei den säugenden Weibchen festgestellt. In früheren toxikologischen Studien an nicht-säugenden Mäusen, nicht-trächtigen Mäusen und trächtigen Mäusen, wurde keine Mortalität beobachtet. Diese Beobachtungen sind mit dem bereits zuvor bei Mäusen beschriebenen Ileussyndrom in der Säugezeit vereinbar. Da die relative Belastung durch den Energiebedarf beim Stillen beim Menschen deutlich geringer ist als bei Mäusen und Menschen große Energiereserven haben, wird die bei säugenden Mäusen beobachtete Mortalität für den Menschen als nicht relevant</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>erachtet.</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	
Beschleunigte sexuelle Reifung bei Jugendlichen	<p>Abschnitt 4.1 der Fachinformation therapeutische Indikation gibt an, dass die Anwendung für Erwachsene gilt:</p> <p><i>Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: ...</i></p> <p>Die Abschnitte 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Patientengruppen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation geben an, dass keine Informationen vorliegen:</p> <p>Abschnitt 4.2: <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eperzan bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p>Abschnitt 5.2: <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p><i>Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern und Jugendlichen vor.</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Diskutiert in Abschnitt 4.6 der Fachinformation Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit mit Anleitung bezüglich Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit; Anleitung bezüglich Vorlaufzeit zum Absetzen vor einer geplanten Schwangerschaft:</p> <p><u><i>Schwangerschaft</i></u></p> <p><i>Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Eperzan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eperzan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.</i></p> <p><i>Angesichts der langen Auswaschphase von Albiglutid sollte Eperzan mindestens 1 Monat vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.</i></p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p><i>Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die eine Anwendung von Eperzan in der Stillzeit stützen.</i></p> <p><i>Es ist nicht bekannt, ob Albiglutid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da Albiglutid ein Albumin-basiertes therapeutisches Protein ist, ist ein Übergang in die Muttermilch beim Menschen wahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Eperzan zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen. Bei den Nachkommen von Mäusen, die in der Trage- und Säugezeit mit Albiglutid behandelt wurden, wurde ein verringertes Körpergewicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).</i></p> <p><u>Fertilität</u></p> <p><i>Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Eperzan auf die Fertilität beim Menschen vor. Studien an Mäusen zeigten unter maternal toxischen Dosen verminderte Östruszyklen, jedoch keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.</i></p> <p>Diskutiert in Abschnitt 5.3 der Fachinformation Präklinische Daten zur Sicherheit:</p> <p><i>In Studien zur Reproduktionstoxizität von Albiglutid an Mäusen hatten Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag (ein niedriges Vielfaches der klinischen Exposition) keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität. Unter 50 mg/kg/Tag, einer maternal toxischen Dosis (Reduktion des Körpergewichts und verminderte Futtermittelaufnahme), wurden verminderte Östruszyklen beobachtet. Unter 50 mg/kg/Tag (ein niedriges Vielfaches der klinischen Exposition) wurden Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung (embryofetale Letalität und Fehlbildungen des Skelettsystems) beobachtet. Die Nachkommen von Mäusen, die während der Organogenese 50 mg/kg/Tag erhielten, hatten vor dem Absetzen ein geringeres Körpergewicht (das sich nach dem Absetzen normalisierte) und zeigten Dehydratation und niedrige</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Körpertemperatur sowie eine Verzögerung der Separation von Eichel und Vorhaut. Unter 5 mg/kg/Tag (eine Exposition vergleichbar mit der klinischen Exposition) wurden keine Auswirkungen beobachtet.</i></p> <p><i>In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen, die in der Trage- oder Säugezeit <math>\geq 1</math> mg/kg/Tag Albiglutid (eine Exposition unterhalb der klinischen Exposition) erhielten, wurde in der F1-Generation ein verringertes Körpergewicht vor dem Absetzen beobachtet. Das verringerte Körpergewicht in der F1-Generation normalisierte sich nach dem Absetzen, mit Ausnahme weiblicher F1-Nachkommen von Muttertieren, die perinatal (Ende der Gestation bis 10 Tage nach der Geburt) <math>\geq 5</math> mg/kg/Tag erhielten. Es wurden keine weiteren Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet. Albiglutid wurde in Spuren im Plasma der Nachkommen nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Körpergewicht bei den Nachkommen auf eine direkte Wirkung von Albiglutid auf die Nachkommen oder sekundär auf die Auswirkungen beim Muttertier zurückzuführen war.</i></p> <p><i>In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung an Mäusen wurde unter allen Dosen (<math>\geq 1</math> mg/kg/Tag) eine erhöhte Mortalität und Morbidität bei den säugenden Weibchen festgestellt. In früheren toxikologischen Studien an nicht-säugenden Mäusen, nicht-trächtigen Mäusen und trächtigen Mäusen, wurde keine Mortalität beobachtet. Diese Beobachtungen sind mit dem bereits zuvor bei Mäusen beschriebenen Ileussyndrom in der Säugezeit vereinbar. Da die relative Belastung durch den Energiebedarf beim Stillen beim Menschen deutlich geringer ist als bei Mäusen und Menschen große Energiereserven haben, wird die bei säugenden Mäusen beobachtete Mortalität für den Menschen als nicht relevant erachtet.</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	<p>Abschnitt 4.1 der Fachinformation therapeutische Indikation gibt an, dass die Anwendung für Erwachsene gilt:</p> <p><i>Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: ...</i></p> <p>Die Abschnitte 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Patientengruppen) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation geben an, dass keine Informationen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>vorliegen:</p> <p>Abschnitt 4.2: <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eperzan bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p>Abschnitt 5.2: <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p><i>Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern und Jugendlichen vor.</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	
Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Patientengruppen – keine Dosisanpassung erforderlich:</p> <p><i>Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion</i></p> <p><i>Bei Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen keine Studien zu Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).</i></p> <p>Diskutiert in Abschnitt 5.2 der Fachinformation, Pharmakokinetische Eigenschaften; gibt an, dass keine klinischen Studien durchgeführt wurden und gibt die Begründung, warum keine Dosisanpassung notwendig ist:</p> <p><i>Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion</i></p> <p><i>Es wurden keine klinischen Studien zu den Auswirkungen einer Einschränkung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Eperzan durchgeführt. Therapeutische Proteine wie Albiglutid werden über weit verbreitete proteolytische Enzyme abgebaut, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind. Daher ist nicht davon auszugehen, dass eine Änderung der Leberfunktion Einfluss auf die Elimination von Eperzan hat (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei deutlich älteren Patienten ( $\geq 75$ Jahre alt)	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Patientengruppen – keine Dosisanpassung erforderlich und sehr begrenzte Erfahrungen:</p> <p><i>Ältere Patienten (<math>\geq 65</math> Jahre)</i></p> <p><i>Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Lebensalters ist nicht erforderlich. Die klinische Erfahrung mit Patienten im Alter von <math>\geq 75</math> Jahren ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).</i></p> <p>Diskutiert in Abschnitt 5.2 der Fachinformation, Pharmakokinetische Eigenschaften; macht Angaben zu klinischen Studien und gibt die Begründung, warum keine Dosisanpassung notwendig ist:</p> <p><i>Ältere Patienten (<math>\geq 65</math> Jahre)</i></p> <p><i>Einer populationspharmakokinetischen Analyse zu Personen im Alter von 24-83 Jahren nach zu urteilen hat der Faktor Alter keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Albiglutid (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine
Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Patientengruppen – begrenzte Erfahrungen und nicht zur Anwendung empfohlen:</p> <p><i>Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion</i></p> <p><i>Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 60 bis 89 bzw. 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.2). Da nur sehr begrenzte Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (&lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und dialysepflichtigen Patienten vorliegen, wird die Anwendung von Eperzan bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).</i></p> <p>Diskutiert in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der Fachinformation, (Pharmakodynamische Eigenschaften und Pharmakokinetische Eigenschaften); macht Angaben zu klinischen Studien und gibt die Begründung, warum keine Dosisanpassung notwendig ist:</p> <p>Abschnitt 5.1:</p>	Keine



Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Aktiv kontrollierte Studie vs. Sitagliptin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und unterschiedlich stark ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Eperzan wurde in einer 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie bei 486 Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht, deren Blutzucker durch das aktuelle Behandlungsschema aus Diät und Bewegung oder einer anderen antidiabetischen Therapie nicht ausreichend kontrolliert war. Eperzan 30 mg s.c. wöchentlich (falls erforderlich mit Aufdosierung auf 50 mg wöchentlich) wurde mit Sitagliptin verglichen. Die Dosierung von Sitagliptin erfolgte in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance, die gemäß Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde (100 mg pro Tag bei leichter, 50 mg pro Tag bei mittelschwerer und 25 mg pro Tag bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion). Primärer Endpunkt war die Änderung des HbA1c in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>Nach 26 Wochen resultierte die Behandlung mit Eperzan in einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert verglichen mit Sitagliptin. Die Modell-adjustierte mittlere Abnahme des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert betrug unter Eperzan -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98) bzw. -1,08 (n = 19) bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR &lt;30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (siehe Tabelle 9).</p> <p>...</p> <p>Abschnitt 5.2: Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion Einer populationspharmakokinetischen Analyse zufolge, die die Daten einer Phase-III-Studie zu Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion berücksichtigte, war die Exposition bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion um 30 bis 40 % höher als bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und normaler Nierenfunktion. Darüber hinaus zeigte auch eine klinisch-pharmakologische Studie bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion bzw. Hämodialysepatienten einen vergleichbaren Anstieg der Exposition gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Unterschiede wurden als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).</p>	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung – routinemäßige Maßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.	
NYHA-Klasse III/IV Herzinsuffizienz	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Population wurde nicht untersucht:</p> <p><u>Patientengruppen, bei denen das Arzneimittel nicht untersucht wurde</u></p> <p><i>Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III-IV.</i></p> <p>...</p> <p>Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>	Keine

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

Nicht zutreffen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen derzeit keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

### 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.*

Als Quelle für die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurde das bei der EMA eingereichte europäische Zulassungsdossier für Eperzan herangezogen (Auszüge aus dem CTD Module 1.8.2 EU-Risk-Management-Plan). Daneben dient die deutsche Version der Fachinformation von Eperzan als Quelle.

### **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.*

#### Referenzliste

1. Fachinformation Eperzan 2014, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 21-7-2014)
2. Gebrauchsinformation Eperzan 2014, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 25-6-2014)
3. European Commission 2014, *EPAR Produktinformation (Annex I-III): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. (eingesehen am 31-3-2014)
4. European Union 2014, *Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan für EPERZAN*. (eingesehen am 27-3-2014)