



Kassenärztliche  
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

# Medikationskatalog 2025

## Diabetes mellitus Typ 2

## **Inhalt**

|                  |                                                                                    |           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>         | <b>Einleitung.....</b>                                                             | <b>6</b>  |
| <b>2</b>         | <b>Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe .....</b>                                  | <b>8</b>  |
| <b>3</b>         | <b>Entscheidungsbaum .....</b>                                                     | <b>13</b> |
| <b>4</b>         | <b>Aufbereitung der Evidenz .....</b>                                              | <b>14</b> |
| <b>4.1</b>       | <b>Leitlinien .....</b>                                                            | <b>14</b> |
| <b>4.1.1</b>     | <b>Verwendete Leitlinien.....</b>                                                  | <b>14</b> |
| <b>4.1.2</b>     | <b>Ergebnisse aus Leitlinien .....</b>                                             | <b>14</b> |
| <b>4.1.2.1</b>   | <b>NVL Therapieplanung bei Diabetes Typ 2.....</b>                                 | <b>14</b> |
| <b>4.2</b>       | <b>Therapieempfehlungen der AkdÄ .....</b>                                         | <b>58</b> |
| <b>4.3</b>       | <b>IQWiG-Abschlussberichte .....</b>                                               | <b>59</b> |
| <b>4.3.1</b>     | <b>Verwendete Abschlussberichte .....</b>                                          | <b>59</b> |
| <b>4.3.2</b>     | <b>Ergebnisse aus Abschlussberichten.....</b>                                      | <b>59</b> |
| <b>4.3.2.1</b>   | <b>Glinide zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (4) .....</b>                         | <b>59</b> |
| <b>4.3.2.2</b>   | <b>Glitazone zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (5) .....</b>                       | <b>61</b> |
| <b>4.3.2.3</b>   | <b>Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (6) .....</b>     | <b>61</b> |
| <b>4.3.2.4</b>   | <b>Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (7) .....</b>     | <b>61</b> |
| <b>4.3.2.5</b>   | <b>Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (8).....</b>                          | <b>63</b> |
| <b>4.4</b>       | <b>Therapiehinweise des G-BA .....</b>                                             | <b>65</b> |
| <b>4.4.1</b>     | <b>Exenatide (10) .....</b>                                                        | <b>65</b> |
| <b>4.5</b>       | <b>Beschlüsse zur Frühen Nutzenbewertung.....</b>                                  | <b>66</b> |
| <b>4.5.1</b>     | <b>Linagliptin (Trajenta®) .....</b>                                               | <b>66</b> |
| <b>4.5.1.1</b>   | <b>Beschluss des G-BA vom 21.02.2013 (15) .....</b>                                | <b>66</b> |
| <b>4.5.1.2</b>   | <b>Beschluss des G-BA vom 16.05.2013 (16) .....</b>                                | <b>67</b> |
| <b>4.5.2</b>     | <b>Saxagliptin und Fixkombination Saxagliptin/Metformin .....</b>                  | <b>67</b> |
| <b>4.5.2.1</b>   | <b>Saxagliptin.....</b>                                                            | <b>67</b> |
| <b>4.5.2.1.1</b> | <b>Beschluss des G-BA vom 15.12.2016 – Neubewertung nach Fristablauf (18).....</b> | <b>67</b> |
| <b>4.5.2.2</b>   | <b>Fixkombination Saxagliptin/Metformin .....</b>                                  | <b>68</b> |
| <b>4.5.2.2.1</b> | <b>Beschluss des G-BA vom 15.12.2016 – Neubewertung nach Fristablauf (20).....</b> | <b>69</b> |
| <b>4.5.2.2.2</b> | <b>Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 (21).....</b>                                 | <b>69</b> |

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5.2.2.3 Beschluss des G-BA vom 01.02.2018 (22).....                                                   | 70 |
| 4.5.3 Sitagliptin und Fixkombination Sitagliptin/Metformin .....                                        | 70 |
| 4.5.3.1 Sitagliptin .....                                                                               | 70 |
| 4.5.3.2 Sitagliptin/Metformin .....                                                                     | 73 |
| 4.5.4 Vildagliptin und Fixkombination Vildagliptin/Metformin .....                                      | 74 |
| 4.5.4.1 Vildagliptin .....                                                                              | 74 |
| 4.5.4.1.1 Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 (28).....                                                   | 74 |
| 4.5.4.2 Kombination mit Insulin (+ ggf. Metformin) .....                                                | 74 |
| 4.5.4.3 Vildagliptin/Metformin .....                                                                    | 75 |
| 4.5.4.3.1 Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 (30).....                                                   | 75 |
| 4.5.5 Dapagliflozin und Fixkombination Dapagliflozin/Metformin .....                                    | 76 |
| 4.5.5.1 Dapagliflozin .....                                                                             | 76 |
| 4.5.5.1.1 Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 (31).....                                                   | 76 |
| 4.5.6 Dapagliflozin/Metformin .....                                                                     | 78 |
| 4.5.6.1.1 Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 (34).....                                                   | 78 |
| 4.5.7 Canagliflozin und Fixkombination Canagliflozin/Metformin .....                                    | 80 |
| 4.5.7.1 Canagliflozin .....                                                                             | 80 |
| 4.5.7.1.1 Beschluss des G-BA vom 04.09.2014 (37).....                                                   | 80 |
| 4.5.7.2 Canagliflozin/Metformin .....                                                                   | 81 |
| 4.5.7.2.1 Beschluss des G-BA vom 05.02.2015 (38).....                                                   | 81 |
| 4.5.8 Empagliflozin und Fixkombinationen Empagliflozin/Metformin und<br>Empagliflozin/Linagliptin ..... | 82 |
| 4.5.8.1 Empagliflozin .....                                                                             | 82 |
| 4.5.8.1.1 Beschluss des G-BA vom 01.09.2016 (39).....                                                   | 82 |
| 4.5.8.2 Fixkombination Empagliflozin/Metformin .....                                                    | 85 |
| 4.5.8.2.1 Beschluss des G-BA vom 01.09.2016 (41).....                                                   | 85 |
| 4.5.8.3 Fixkombination Empagliflozin/Linagliptin .....                                                  | 86 |
| 4.5.8.3.1 Beschluss des G-BA vom 22.11.2019 (42).....                                                   | 86 |
| 4.5.9 Lixisenatid .....                                                                                 | 87 |
| 4.5.9.1 Beschluss des G-BA vom 05.09.2013 (43) .....                                                    | 87 |
| 4.5.10 Albiglutid .....                                                                                 | 88 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.5.10.1 Beschluss des G-BA vom 19.03.2015 (44).....                | 88  |
| 4.5.11 Dulaglutid .....                                             | 89  |
| 4.5.11.1 Beschluss des G-BA vom 16.07.2020 (45).....                | 89  |
| 4.5.12 Insulin degludec und neues Anwendungsgebiet.....             | 92  |
| 4.5.12.1 Beschluss des G-BA vom 16.10.2014 (47).....                | 92  |
| 4.5.12.2 Beschluss des G-BA vom 04.12.2014 (48).....                | 93  |
| 4.5.12.3 Beschluss des G-BA vom 20.08.2015 (49).....                | 93  |
| 4.5.12.4 Beschluss des G-BA vom 16.05.2019 (50).....                | 94  |
| 4.5.13 Insulin degludec/Liraglutid und neues Anwendungsgebiet ..... | 95  |
| 4.5.13.1 Beschluss des G-BA vom 15.10.2015 (51).....                | 95  |
| 4.5.13.2 Beschluss des G-BA vom 04.02.2016 (52).....                | 96  |
| 4.5.14 Insulin glargin/Lixisenatid .....                            | 96  |
| 4.5.14.1 Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 (53).....                | 96  |
| 4.5.14.2 Beschluss des G-BA vom 15.10.2020 (54).....                | 97  |
| 4.5.15 Ertugliflozin/Sitagliptin.....                               | 98  |
| 4.5.15.1 Beschluss des G-BA vom 01.11.2018 (55).....                | 98  |
| 4.5.16 Semaglutid .....                                             | 98  |
| 4.5.16.1 Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 (56).....                | 98  |
| 4.5.17 Ertugliflozin .....                                          | 102 |
| 4.5.17.1 Beschluss des G-BA vom 19.05.2022 (58).....                | 102 |
| 4.5.18 Tirzepatid .....                                             | 105 |
| 4.5.18.1 Beschluss des G-BA vom 02.05. 2024 (59).....               | 105 |
| 4.6 G-BA-Beschlüsse zum Disease Management Programm .....           | 121 |
| 4.6.1 DMP Diabetes mellitus Typ 2 (60) .....                        | 121 |
| 4.7 Cochrane Reviews .....                                          | 123 |
| 4.8 WirkstoffAktuell .....                                          | 126 |
| 4.8.1 Sitagliptin (67).....                                         | 126 |
| 4.8.2 Saxagliptin (68) .....                                        | 126 |
| 4.8.3 Vildagliptin (69).....                                        | 126 |
| 4.8.4 Exenatide (70) .....                                          | 126 |

|          |                                                                              |     |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.8.5    | Liraglutid (71) .....                                                        | 127 |
| 4.9      | atd arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank .....                            | 129 |
| 4.9.1    | Insuline .....                                                               | 129 |
| 4.9.2    | Biguanide .....                                                              | 130 |
| 4.9.3    | Sulfonylharnstoffe .....                                                     | 130 |
| 4.9.4    | Alpha-Glukosidasehemmer .....                                                | 130 |
| 4.9.5    | DDP-4-Hemmer (Gliptine).....                                                 | 130 |
| 4.9.6    | Glinidantidiabetika.....                                                     | 131 |
| 4.9.7    | Glitazonantidiabetika.....                                                   | 131 |
| 4.9.8    | SGLT-2-Hemmstoffe .....                                                      | 131 |
| 4.9.9    | GLP-1-Rezeptoragonisten.....                                                 | 132 |
| 4.9.10   | Weitere Antidiabetika .....                                                  | 133 |
| 4.10     | Sonstiges .....                                                              | 134 |
| 4.10.1   | Rahmenvorgaben Arzneimittel nach § 84 Abs. 6 SGB V (73).....                 | 134 |
| 4.10.2   | Verordnungsfähigkeit nach Arzneimittel-Richtlinie (74) .....                 | 134 |
| 4.10.2.1 | Anlage I (Verordnung nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel) (75)..... | 134 |
| 4.10.2.2 | Anlage III (Verordnungseinschränkungen, Verordnungsaußchlüsse) (76).....     | 134 |
| 4.10.3   | PRISCUS-Liste 2.0 (77).....                                                  | 136 |
| 4.10.4   | Rote-Hand-Briefe (79).....                                                   | 137 |
| 5        | Gesamtfazit.....                                                             | 138 |
| 6        | Literaturverzeichnis.....                                                    | 178 |
| 7        | Tabellenverzeichnis.....                                                     | 185 |
| 8        | Abkürzungsverzeichnis .....                                                  | 186 |

# 1 Einleitung

Der Medikationskatalog der KBV unterstützt Vertragsärztinnen und Vertragsärzte bei einer evidenzbasierten, sicheren und wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Es handelt sich hierbei um Empfehlungen; die freie Therapieentscheidung im Einzelfall bleibt unberührt. Über die Verordnungssoftware erhalten sie Hinweise, ob ein ausgewählter Wirkstoff als Standardwirkstoff, Reservewirkstoff oder als nachrangig zu verordnender Wirkstoff bewertet wird. Ziel ist es, dass die Ärztin/der Arzt den überwiegenden Anteil der Verordnungen entsprechend der Empfehlungen aus dem Medikationskatalog tätigt.

Der Evidenzbewertung liegen die relevanten Leitlinien (sofern vorhanden Nationale VersorgungsLeitlinien bzw. S3-Leitlinien), die Publikationen Arzneiverordnungen und Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Therapiehinweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), G-BA-Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung gemäß Paragraf 35a SGB V, G-BA-Beschlüsse zu Disease-Management-Programmen, Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Cochrane Reviews, die Publikation WirkstoffAktuell der KBV sowie ergänzend die Bewertungen der atd-Arzneimitteldatenbank des arznei-telegramm® zu Grunde. Die Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die PRISCUS-Liste und Rote-Hand-Briefe sind ebenfalls berücksichtigt.

Anhand der oben genannten Evidenzbewertungen wurde geprüft, welche Wirkstoffe, die zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen sind, als „Standard“, „Reserve“ oder als „nachrangig zu verordnen“ empfohlen werden können. Basis dieser Bewertung sind jeweils die berücksichtigten Leitlinien, in denen jedoch teilweise keine Abstufungen zwischen den zur Verfügung stehenden Wirkstoffgruppen und überwiegend auch nicht zwischen den Wirkstoffen einer Wirkstoffgruppe gemacht werden. Aufbauend auf den Leitlinien erfolgt eine differenzierte Bewertung auf Basis der oben genannten Quellen, wobei insbesondere den Beschlüssen des G-BA sowie der AM-RL und ihren Anlagen ein hoher Stellenwert zukommt, da diese für die Vertragsärzte in der ambulanten Versorgung verbindlich sind.

Als „Standard“ sind diejenigen Wirkstoffe definiert, die für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten zur Behandlung der Erkrankung in Frage kommen. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die Standardwirkstoffe nicht geeignet sind. Ein Beispiel hierfür sind Glibenclamid und Glimepirid in der Kombination mit Metformin insbesondere für Patientinnen und Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse. Der letzten Kategorie „Nachrangig einzusetzende Wirkstoffe“ sind die übrigen für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition Standard oder Reserve fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsumiert sein, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile haben und diesen vorbehalten sein sollten, aber in der Gesamtschau als „nachrangig zu verordnen“ einzustufen sind.

Da die Steuerung über die Software erfolgen soll, werden im Medikationskatalog nur die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bewertet, für die zugelassene Fertigpräparate existieren. Nicht berücksichtigt sind Kombinationen von Wirkstoffen, die zwar gemäß Zulassung möglich sind (z.B. Insulin und Metformin), für die es jedoch keine Fixkombinationen als Fertigarzneimittel gibt.

Zunächst findet sich unter 2. „Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe“ in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eine Kurzübersicht der Bewertung in Tabellenform.

Unter 3. „Entscheidungsbaum“ ist eine grafische Übersicht des Algorithmus der Entscheidungsfindung für die medikamentöse antihyperglykämische Therapie unter Berücksichtigung der wesentlichen evidenzbasierten Bewertungen eingefügt.

Die zugehörige Evidenz wird im 4. Kapitel „Aufbereitung der Evidenz“ erörtert.

Unter 5. „Gesamtfazit“ werden alle behandelten Wirkstoffe tabellarisch aufgeführt und die jeweiligen Bewertungsgründe gelistet.

Als Appendix steht separat eine detaillierte Aufbereitung der Evidenz auf Wirkstoffebene als Tabelle zur Verfügung.

## 2 Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe

Da die Steuerung über die Software erfolgen soll, werden in dem Medikationskatalog nur die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bewertet, für die zugelassene Fertigpräparate existieren.

Nicht berücksichtigt sind Kombinationen von Wirkstoffen, die zwar gemäß Zulassung möglich sind (z.B. Insulin und Metformin), für die es aber keine Fertigarzneimittel gibt.

Anthroposophisch und homöopathisch basierte Wirkstoffe sowie Phytotherapeutika wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 1: Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

| Wirkstoffe                                           | Standard | Reserve | Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe | Bemerkungen                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|----------|---------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Biguanide</b>                                     |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                        |
| Metformin                                            | x        |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Sulfonylharnstoffe</b>                            |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                        |
| Glibenclamid                                         |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insbesondere bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse</li> <li>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten</li> </ul> |
| Glimepirid                                           |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insbesondere bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse</li> <li>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten</li> </ul> |
| Gliclazid                                            |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insbesondere bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse</li> <li>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten</li> </ul> |
| Gliquidon                                            |          |         | x                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten</li> </ul>                                                                                                                          |
| <b>Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine)</b> |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                        |
| Sitagliptin                                          |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insbesondere bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse</li> </ul>                                                      |

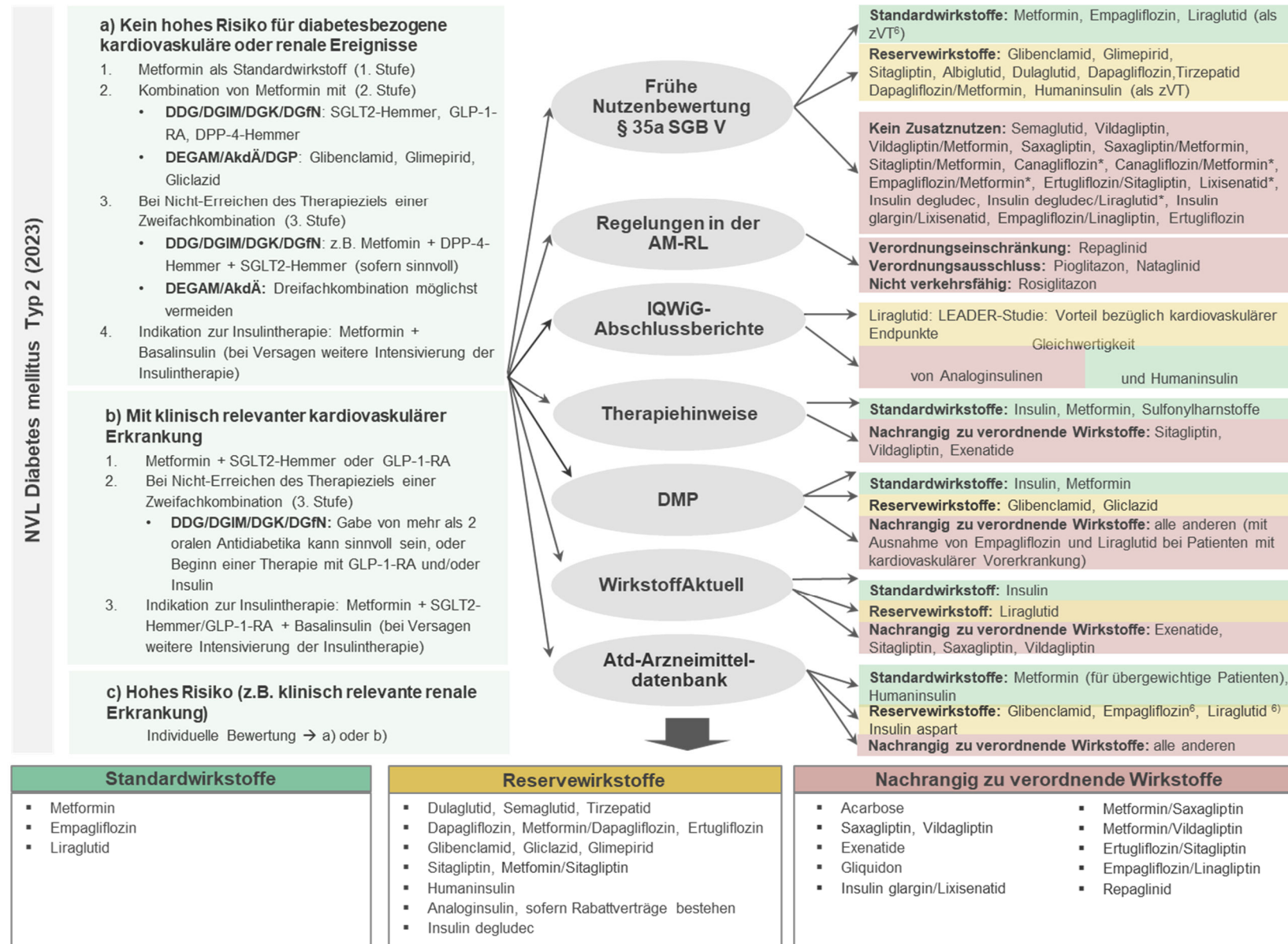
| Wirkstoffe                                                 | Standard | Reserve | Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe | Bemerkungen                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------|----------|---------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |          |         |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung: Add-on zu Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>                                                                                |
| Saxagliptin                                                |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vildagliptin                                               |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Alpha-Glucosidasehemmer</b>                             |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Acarbose                                                   |          |         | x                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| <b>Thiazolidindione (Glitazone)</b>                        |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Pioglitazon                                                |          |         |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grundsätzlicher Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL</li> <li>PRISCUS 2.0: Vorsicht bei älteren Patienten</li> </ul>                                                                                 |
| <b>Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten</b>    |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Exenatide                                                  |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Liraglutid                                                 | x        |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Dulaglutid                                                 |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung: Add-on zu Insulin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>                                                                                  |
| Semaglutid                                                 |          | x       |                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren</b> |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Dapagliflozin                                              |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung: Add-on zu anderen antidiabetischen Arzneimitteln bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul> |
| Empagliflozin                                              | x        |         |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung: Add-on zu Metformin bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>                        |

| Wirkstoffe                                       | Standard | Reserve | Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe | Bemerkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|----------|---------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |          |         |                                      | Add-on zu anderen antidiabetischen Arzneimitteln bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen                                                                                                                                                            |
| Ertugliflozin                                    |          | x       |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Andere Antidiabetika, exkl. Insuline</b>      |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Repaglinid                                       |          |         | x                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Verordnungseinschränkung durch die AM-RL: Verordnungsfähig nur zur Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml/min, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</li> </ul> |
| Nateglinid                                       |          |         |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grundsätzlicher Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| Tirzepatid                                       |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</li> </ul>                         |
| <b>Fixkombinationen mit oralen Antidiabetika</b> |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metformin/<br>Pioglitazon                        |          |         |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grundsätzlicher Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL für Pioglitazon, daher ist auch die Kombination nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig.</li> </ul>                                                                                                                       |
| Metformin/<br>Sitagliptin                        |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insbesondere bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse</li> </ul>                                                                                                                                                        |
| Metformin/<br>Saxagliptin                        |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metformin/<br>Vildagliptin                       |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metformin/<br>Dapagliflozin                      |          | x       |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             |

| Wirkstoffe                    | Standard | Reserve | Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe | Bemerkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------|----------|---------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |          |         |                                      | Add-on zu anderen antidiabetischen Arzneimitteln bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ertugliflozin/<br>Sitagliptin |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Empagliflozin/<br>Linagliptin |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Insuline</b>               |          |         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Humaninsulin                  |          | x       |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Insulin lispro                |          | (x)     |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einstufung als Reservewirkstoff nur, wenn Rabattvertrag mit Krankenkasse besteht; ansonsten grundsätzlicher Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL aufgrund der Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin.</li> <li>• Achtung: Rabattverträge für Insulinanaloga existieren i.d.R. nicht für Re- / und Parallelimporte.</li> </ul> |
| Insulin glulisin              |          | (x)     |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einstufung als Reservewirkstoff nur, wenn Rabattvertrag mit Krankenkasse besteht; ansonsten grundsätzlicher Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL aufgrund der Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin.</li> <li>• Achtung: Rabattverträge für Insulinanaloga existieren i.d.R. nicht für Re- / und Parallelimporte.</li> </ul> |
| Insulin aspart                |          | (x)     |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einstufung als Reservewirkstoff nur, wenn Rabattvertrag mit Krankenkasse besteht; ansonsten grundsätzlicher Verordnungs Ausschluss durch die AM-RL aufgrund der Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin.</li> <li>• Achtung: Rabattverträge für Insulinanaloga existieren i.d.R. nicht für Re- / und Parallelimporte.</li> </ul> |

| Wirkstoffe                      | Standard | Reserve | Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe | Bemerkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|----------|---------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insulin glargin                 |          | (x)     |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Einstufung als Reservewirkstoff nur, wenn Rabattvertrag mit Krankenkasse besteht; ansonsten grundsätzlicher Verordnungsausschluss durch die AM-RL aufgrund der Mehrkosten im Vergleich zu langsam wirkendem Humaninsulin.</li> <li>Achtung: Rabattverträge für Insulinanaloga existieren i.d.R. nicht für Re- / und Parallelimporte.</li> </ul> |
| Insulin detemir                 |          | (x)     |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Einstufung als Reservewirkstoff nur, wenn Rabattvertrag mit Krankenkasse besteht; ansonsten grundsätzlicher Verordnungsausschluss durch die AM-RL aufgrund der Mehrkosten im Vergleich zu langsam wirkendem Humaninsulin.</li> <li>Achtung: Rabattverträge für Insulinanaloga existieren i.d.R. nicht für Re- / und Parallelimporte.</li> </ul> |
| Insulin degludec                |          | x       |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Insulin glargin/<br>Lixisenatid |          |         | x                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 3 Entscheidungsbaum



<sup>1)</sup> in klinischen Endpunktstudien <sup>2)</sup> untergeordnete Bedeutung <sup>3)</sup> grundsätzlicher Verordnungsausschluss /-einschränkung durch AM-RL <sup>4)</sup> Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiale Mortalität erhöhen. <sup>5)</sup> insbesondere Metformin, ggf. DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitor <sup>6)</sup> für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen \* nicht in Verkehr / außer Vertrieb

## 4 Aufbereitung der Evidenz

### 4.1 Leitlinien

#### 4.1.1 Verwendete Leitlinien

Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL): Typ-2-Diabetes. Version 3. AWMF-Register-Nr. nvl-001. (2023) (1) Diese ist bis Mai 2028 gültig.

#### 4.1.2 Ergebnisse aus Leitlinien

##### 4.1.2.1 NVL Therapieplanung bei Diabetes Typ 2

Am 15.05.2023 wurde die NVL Diabetes in der 3. Version als Teilpublikation der Langfassung veröffentlicht (1). Diese enthält den Therapiealgorithmus, der im Folgenden hinsichtlich der medikamentösen Therapie aus der Leitlinie - mit freundlicher Genehmigung der Autorinnen und Autoren - wiedergegeben wird. Es handelt sich um die Kapitel 5.3 bis 5.5 sowie um Ausführungen im Anhang zu unterschiedlichen Auffassungen der Fachgesellschaften. Die Nummerierung der Grafiken und die Literaturstellen<sup>1</sup> in eckigen Klammern in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Leitlinie und nicht auf den Medikationskatalog.

Die Leitlinie gibt zunächst einen Hinweis, wann der Therapiealgorithmus zur medikamentösen Therapie zum Tragen kommt:

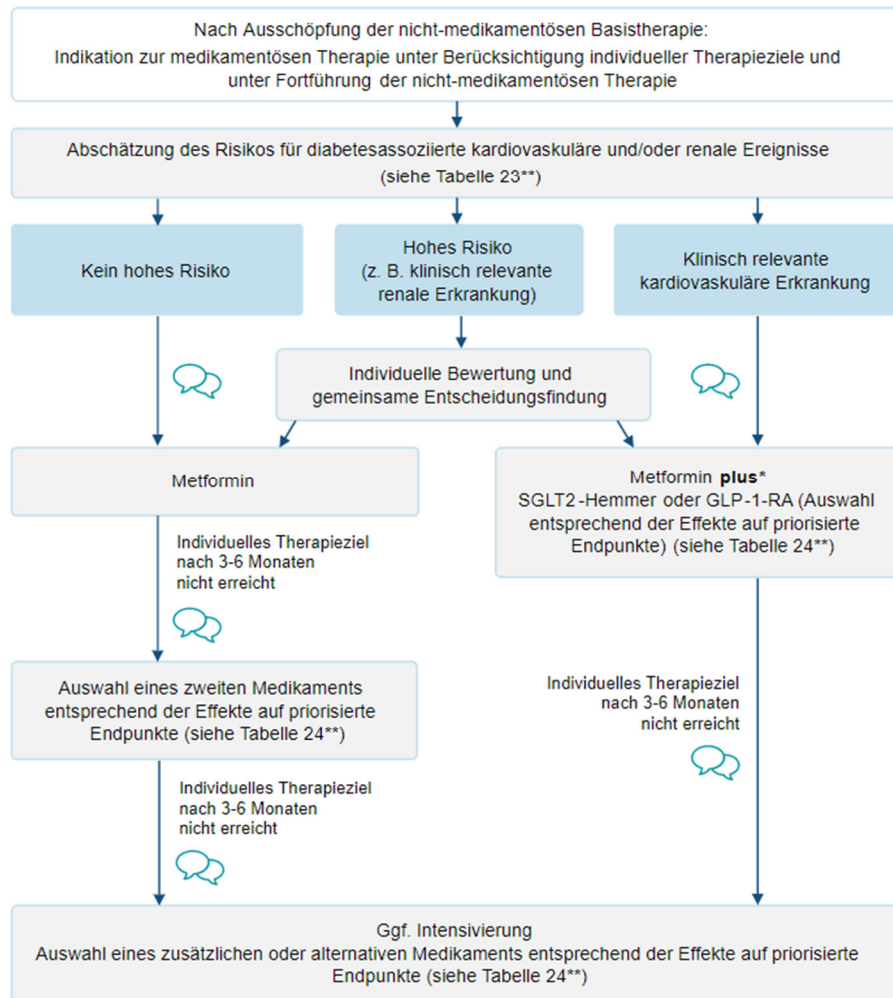
**Empfehlung 5-3: Ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung der individuellen Therapieplanung und nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie eine medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels indiziert, soll der Therapiealgorithmus (s. Abbildung 7) angewendet werden.**

Die nachstehende Grafik visualisiert den Algorithmus für die medikamentöse Therapie nach Risikogruppen. Abweichende Einschätzungen der Fachgesellschaften bezüglich einzelner Interventionsschritte innerhalb des Algorithmus werden in der NVL im Anhang 9 dargestellt.

---

<sup>1</sup> Literaturstellen, die in der NVL zitiert werden, sind im Medikationskatalog nicht gesondert aufgeführt, sondern der NVL zu entnehmen.

**Abbildung 7: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes**



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  (53 mmol/mol) liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

\*\* Tabelle 23: Integrierende Risikoeinschätzung; Tabelle 24: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechseldekompensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

*Hinweis der MK-Autorin: Bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renaler Ereignisse favorisieren DDG/DGIM/DGfN als 2. Medikament SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Analoga oder DPP-4-Hemmer; DEGAM/AkdÄ/DGP hingegen Glibenclamid, Gliclazid und Glimepirid (vgl. S. 133f der NVL).*

#### **Wirkstoffauswahl (Abschnitt 2.4.4; S. 33 ff der NVL)**

Leitend bei der Wirkstoffwahl sind die Effekte auf priorisierte klinische Outcomes, die in Tabelle 8 dargestellt sind. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid. Beide Substanzen werden inzwischen auch vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Kombinationstherapie anerkannt [43]. Die Entscheidung, diese beiden Substanzen nicht explizit im Algorithmus zu nennen, ist der derzeitigen Dynamik geschuldet, mit der neue Ergebnisse für bestimmte Wirkstoffe zu erwarten sind, die eine Einschätzung möglicherweise revidieren könnten.

**Tabelle 24: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)**

Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für die ausführliche Darstellung der Evidenz zu den einzelnen Wirkstoffgruppen siehe Evidenztabelle [8].

| Medikament        | Gesamt-mortalität | Kardiovaskuläre Endpunkte                        | Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>                       | Renale Endpunkte | Hypoglykämien | HbA1c, Gewicht          | Anmerkungen/<br>Ausgewählte Sicherheitshinweise                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformin         | (↓)               | (↓)                                              | (0)                                                         | (0)              | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↔↓ | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risiko der Laktatazidose</li> <li>▪ bei Krankheit („sick days“) pausieren</li> </ul>                                                                                                      |
| SGLT2-Inhibitoren |                   |                                                  |                                                             |                  |               |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän</li> <li>▪ bei Krankheit („sick days“) pausieren</li> <li>▪ Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)</li> </ul> |
| Empagliflozin     | ↓ senkt*          | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: ↓ senkt<br>HHI: ↓ senkt | k. A.                                                       | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↓  |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Canagliflozin     | 0                 | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: ↓ senkt       | k. A.: Retinopathie,<br>Neuropathie<br>Amputationen 0 bis ↑ | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↓  |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dapagliflozin     | 0*                | MACE: 0<br>CV-Tod: 0<br>HHI: ↓ senkt             | k. A.: Retinopathie,<br>Neuropathie;<br>Amputationen: 0.    | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↓  |                                                                                                                                                                                                                                    |

Quelle: NVL Typ-2-Diabetes (2023), S.82

| Medikament      | Gesamt-mortalität | Kardiovaskuläre Endpunkte                  | Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>               | Renale Endpunkte | Hypoglykämien | HbA1c, Gewicht          | Anmerkungen/<br>Ausgewählte Sicherheitshinweise                                                                                                                                                                  |
|-----------------|-------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GLP-1-RA        |                   |                                            |                                                     |                  |               |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine</li> <li>bei den meisten Wirkstoffen Injektionen notwendig</li> <li>Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)</li> </ul> |
| Liraglutid      | ↓ senkt*          | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: ↓ senkt<br>HHI: 0 | Retinopathie: 0<br>k. A.: Neuropathie, Amputationen | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |                                                                                                                                                                                                                  |
| Exenatid        | ↓ senkt*          | MACE: 0<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0             | k. A.: Retinopathie, Neuropathie<br>Amputationen: 0 | k. A.            | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |                                                                                                                                                                                                                  |
| Semaglutid s.c. | 0*                | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0       | Retinopathie: ↑<br>k. A.: Neuropathie, Amputationen | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |                                                                                                                                                                                                                  |
| Semaglutid oral | ↓ senkt*          | MACE: 0<br>CV-Tod: ↓ senkt<br>HHI: 0       | k. A.: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen      | k. A.            | k. A.         | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |                                                                                                                                                                                                                  |
| Lixisenatid     | 0*                | MACE: 0<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0             | k. A.: Retinopathie, Amputationen, Neuropathie      | k. A.            | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |                                                                                                                                                                                                                  |
| Albiglutid      | 0*                | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: k. A.   | Retinopathie: 0<br>k. A.: Neuropathie, Amputationen | k. A.            | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |                                                                                                                                                                                                                  |

Quelle: NVL Typ-2-Diabetes (2023), S. 83

| Medikament                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Gesamt-mortalität | Kardiovaskuläre Endpunkte              | Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>               | Renale Endpunkte | Hypoglykämien | HbA1c, Gewicht                                   | Anmerkungen/<br>Ausgewählte Sicherheitshinweise                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|---------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dulaglutid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0                 | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0   | Retinopathie: 0<br>k. A.: Amputationen, Neuropathie | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓                          |                                                                                                       |
| Sulfonylharnstoffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | (0)               | MACE: k. A.<br>CV-Tod: (0)<br>HHI: (0) | (0 bis ↓)                                           | (0 bis ↓)        | ↑↑            | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↑                          | ▪ Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien                                                         |
| DPP-4-Inhibitoren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | (0)               | MACE: k. A.<br>CV-Tod: (0)<br>HHI: (0) | (0)                                                 | (0)              | ↔             | HbA1c: ↓<br>Gewicht: ↔                           | ▪ Risiko für Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen                                              |
| Ggf. ab Stufe 3 des Algorithmus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                        |                                                     |                  |               |                                                  |                                                                                                       |
| Insulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (0)               | (0)                                    | (↓)                                                 | (0)              | ↑↑            | HbA1c: ↓↓<br>(dosisabhän-<br>gig)<br>Gewicht: ↑↑ | ▪ Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn<br>▪ Lipohypertrophien<br>▪ Injektionen nötig |
| <b>Legende</b><br>Effektangaben: ↓: positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht); ↑: negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht); 0: der Endpunkt wurde nicht beeinflusst; k. A.: keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht, oder ohne Konfidenzintervall angegeben); renale Endpunkte: bei SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA bezogen auf renale Kompositendpunkte.<br>Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung vor.<br>Hypoglykämien: ↑: erhöhtes Risiko; ↔: geringes Risiko, k. A.: keine Angabe (Hypoglykämien: Intervention > Placebo, Angabe ohne Konfidenzintervall)<br>HbA1c: ↓: Senkung<br>Gewicht: ↑: Gewichtszunahme; ↓: Gewichtsabnahme<br>Gesamtmortalität: *: Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamtmortalität gepowert<br>Abkürzungen: MACE: i. d. R. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (Definitionen teils heterogen); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod; HHI: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.<br><sup>1</sup> Mikrovaskuläre Endpunkte: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen<br>Daten zu renalen Endpunkten zu Empagliflozin aus [157] |                   |                                        |                                                     |                  |               |                                                  |                                                                                                       |

Quelle: NVL Typ-2-Diabetes (2023), S.84

## **Wirkstoffe – Evidenzdarstellung (Übernahme von Abschnitt 5.5; S. 85ff der NVL)**

### **Metformin**

Die Blutglukose senkende Wirkung von Metformin, einem Biguanid-Derivat, beruht auf verschiedenen Mechanismen. Eine wichtige Rolle spielen unter anderem die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, die verzögerte intestinale Glukoseresorption und Verbesserung der Insulinsensitivität in der Leber und peripheren Geweben.

#### *Evidenzbasis*

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Effekte der Metformin-Monotherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auf patientenrelevante Langzeitendpunkte untersucht [158], sowie ein HTA-Bericht der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [159]. Die Recherche des Cochrane-Reviews basiert auf der systematischen Recherche des AHRQ-Reports, in dem nur Vergleiche mit aktivem Komparator betrachtet wurden. In dem Cochrane-Review wurden Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr eingeschlossen, in dem HTA-Bericht waren es 12 Wochen. Zu den Vergleichen zwischen Metformin und Placebo oder Diät oder Bewegungsprogrammen wurde im Cochrane-Review keine ausreichende Evidenz identifiziert, so dass die Ergebnisse nur bedingt begründend für die Stufe des Algorithmus sind. In den Vergleichen der Metformintherapie mit den in der NVL betrachteten aktiven Komparatoren (Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Insulin, GLP-1-RA) wurde kein signifikanter Effekt auf die vorrangig betrachteten Endpunkte (Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödliche Myokardinfarkte, nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz) beschrieben oder die Daten waren zu einer Beurteilung nicht ausreichend. Zu SGLT2-Inhibitoren wurde keine Evidenz berichtet.

In Bezug auf schwere Hypoglykämien und den Gewichtsverlauf erschien der Effekt der Therapie mit Metformin günstiger als mit Sulfonylharnstoffen. In der zusammenfassenden Auswertung von vier Studien traten zwei schwere Hypoglykämien unter Metformintherapie auf (2/1 890, 0,1%) und 11 unter Therapie mit Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation (11/1 810, 0,6%) (Risk Ratio 0,18 (95% KI 0,04; 0,82); n = 3 700, 4 Studien). Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Autoren des Reviews für eine Studie (UKPDS 34) Daten einer Zwischenanalyse nach einem Jahr heranzogen und für diese nicht eindeutig ersichtlich war, wie viele Teilnehmende in die Analyse eingeschlossen worden waren. Für die Vergleiche zwischen Metformin und Sulfonylharnstoffen der 2. oder 3. Generation ergab die Metaanalyse eine mittlere Differenz des Gewichts von -3,86 kg ((95% KI -5,18; -2,53); n = 3 185, 4 Studien, I<sup>2</sup> = 69%) zugunsten der Metformintherapie. Einschränkend ist die niedrige Aussagesicherheit der Evidenz zu berücksichtigen (Heterogenität, Verzerrungsrisiko der Einzelstudien, fehlende Daten). Eine positive Beeinflussung des Gewichtsverlaufs im Sinne einer Gewichtsabnahme wurde in drei Studien im Vergleich zu DPP-4-Hemmern berichtet (mittlere Differenz des Gewichts zwischen -0,7 und -2,2 kg). Die drei Einzelstudien, in denen drei unterschiedliche Wirkstoffe betrachtet wurden, wurden nicht in einer Metaanalyse zusammengefasst [158].

In keiner der in den Review einbezogenen Studien wurden Laktatazidosen oder Amputationen der unteren Extremitäten berichtet. Im AHRQ-Report wurden zwei Studien identifiziert, die das Risiko der Metformintherapie für eine Laktatazidose im Vergleich zu einer Therapie ohne Metformin berichten (2 Studien, n = 886, 16 bis 18 Wochen). In beiden Studien wurde kein Fall einer Laktatazidose beschrieben [159]. Ein anderer in der strukturierten Recherche identifizierter Cochrane-Review aus 2010 untersuchte die Inzidenz fataler und nicht-fataler Laktatazidosen unter Metformintherapie bei Typ-2-Diabetes in Studien [160]. In die Analyse wurden 347 Studien (prospektive, vergleichende Studien und Kohortenstudien) betrachtet. In keiner der Studien (insgesamt 70 490 Patient\*innenjahre Metformintherapie und 55 451 Patient\*innenjahre in der Vergleichsgruppe) wurde eine Laktatazidose berichtet. Die Übertragbarkeit auf die Inzidenz außerhalb von Studien ist nur eingeschränkt möglich.

In der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 [3] hatten die Autor\*innen die UKPDS 34-Studie als Evidenz für den Effekt auf makrovaskuläre Outcomes bei übergewichtigen Patient\*innen herangezogen: In der UKPDS 34 (mittleres Follow-Up 10,7 Jahre) fand sich unter einer intensivierten (zielwertorientierten) Therapie mit Metformin bei übergewichtigen Menschen mit Typ-2-Diabetes eine geringere Häufigkeit von diabetesbedingten Endpunkten und der Gesamtsterblichkeit als unter einer intensivierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Chlorpropamid) oder Insulin [161]. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (primär Diät) kam es unter einer intensivierten Metformintherapie zu einer stärkeren Reduktion von diabetesbedingten Endpunkten, diabetesbedingten Todesfällen, der Gesamtsterblichkeit und von Myokardinfarkten [161–163] (zitiert nach [3]).

Da bislang keine neuen Studienergebnisse zur Überlegenheit von Metformin gegenüber Placebo oder nicht-medikamentösen Maßnahmen identifiziert wurden und auch nicht zu erwarten sind, die den Konsens von 2014 infrage stellen, bleibt nach Ansicht der Leitliniengruppe Metformin das Mittel der ersten Wahl.

### *Sicherheitsaspekt*

Metformin kann das Risiko einer Laktatazidose, einer seltenen, aber potentiell lebensbedrohlichen Komplikation erhöhen [164]. Risikofaktoren und Situationen, in denen eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung einer Laktatazidose besteht, sind zu beachten (zum Beispiel Verschlechterung der Nierenfunktion, Dehydratation, Krankheitstage („sick days“), Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder instabile Herzinsuffizienz; siehe auch Fachinformation [164]). Unterhalb einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist die Metformingabe kontraindiziert. Bei einer eGFR von 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist eine der Nierenfunktion entsprechende Dosisanpassung zu beachten. Vor und während der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln wird von der EMA empfohlen, die Nierenfunktion regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) zu kontrollieren und die Dosis entsprechend anzupassen [164].

Die AkdÄ macht auf Informationen der britischen Arzneimittelbehörde zum Risiko verminderter Vitamin-B12-Spiegel oder eines Vitamin-B12-Mangels in Zusammenhang mit Metformin und Empfehlungen zum entsprechenden Monitoring aufmerksam [165]. Das Risiko bestehe insbesondere bei höherer Dosierung oder längerer Behandlungsdauer sowie bei Personen mit vorbestehenden Risikofaktoren. Als Beispiele für Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel werden höheres Alter, vegetarische/vegane Ernährung, Komedikation mit Protonenpumpenhemmern sowie bestimmte gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, Gastrektomie) genannt ([166] zitiert nach [165]).

### **Kombinationstherapie**

Im Rahmen der regelmäßigen Überprüfung der Aktualität des Kapitels Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels wurden ein neu erschienener RCT [167,168] und eine neu erschienene Netzwerkmetaanalyse bzw. Metaanalyse von Cochrane [151] von der Leitliniengruppe diskutiert. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe werden die Aussagen der NVL durch die neue Literatur bestätigt und es ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf an den Empfehlungen und dem Algorithmus im Kapitel 5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels.

### *Evidenzbeschreibung*

In einem RCT an 5 047 Personen mit Typ-2-Diabetes wurde der Nutzen einer Therapie mit Insulin (Insulin glargine), einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid), einem GLP-1-RA (Liraglutid) und einem DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) jeweils in Kombination mit Metformin miteinander verglichen. Primärer Endpunkt war ein HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$  bzw. 53 mmol/mol [168]. Kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität wurden als präspezifizierte sekundäre Endpunkte betrachtet (durchschnittliches Follow-up 5 Jahre) [167]. Teilnehmende mit einer Diabetesdauer von weniger als 10 Jahren unter Monotherapie mit Metformin und HbA1c-Werten zwischen 6,8 und 8,5% wurden zufällig den vier Therapiegruppen zugeteilt. Eine kardiovaskuläre Erkrankung lag bei 6,6% der Teilnehmenden vor, der HbA1c-Wert lag zu Beginn der Studie im Durchschnitt bei  $7,5 \pm 0,5\%$  ( $58,3 \pm 5,3$  mmol/mol). Der primäre Endpunkt (HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$  bzw. 53 mmol/mol) wurde

unter Therapie mit Glargin (26,5 pro 100 Patientenjahre) und Liraglutid (26,1 pro 100 Pat.-Jahre) seltener erreicht, als unter Glimepirid (30,4 pro 100 Pat.-Jahre) und Sitagliptin (38,1 pro 100 Pat.-Jahre). Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als niedrig bis moderat ein. Einschränkend ist das Verzerrungsrisiko der Studie z. B. mit fehlender Verblindung zu berücksichtigen. Der absolute Unterschied der HbA1c-Werte zwischen den Gruppen war gering und nach 4 Jahren lag der durchschnittliche HbA1c-Wert in den Gruppen zwischen 7,1% (Liraglutid und Glargin) und 7,3% (Glimepirid). Schwere Hypoglykämien waren selten, traten aber unter Glimepirid häufiger auf (2,2%) als unter Glargin (1,3%), Liraglutid (1,0%) oder Sitagliptin (0,7%). Eine Gewichtszunahme ( $\geq 10\%$  des Ausgangsgewichts) wurde unter Glargin (13,1%) und Glimepirid (12,1%) häufiger berichtet als unter Sitagliptin (9,1%) oder Liraglutid (6,1%). Gastrointestinale Symptome waren unter Liraglutid am häufigsten (Liraglutid 43,2%; Glargin 35,7%; Glimepirid 33,7%; Sitagliptin 34,3%) [168].

Bezogen auf renale Endpunkte und MACE ergaben sich keine statistisch signifikanten Vorteile einer der medikamentösen Therapieoptionen im Vergleich zu einem der anderen Wirkstoffe oder zur Kombination der anderen Wirkstoffe. Unter Therapie mit Liraglutid traten kardiovaskuläre Erkrankungen seltener (83/1 251, 6,6%) auf als unter Sitagliptin (121/1 264, 9,6%), Glimepirid (115/1 247, 9,2%) oder Glargine (113/1 257, 9,0%) (Liraglutid vs. Sitagliptin: HR 0,68 (95% KI 0,51; 0,90); Liraglutid vs. Glimepirid: HR 0,71 (95% KI 0,53; 0,93); Glargin vs. Liraglutid: HR 1,37 (1,03; 1,82)). Im Vergleich zur Kombination der drei anderen Wirkstoffe lag die HR für die Liraglutidgruppe bei 0,71 (95% KI 0,56; 0,9)).

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz waren unter Therapie mit Liraglutid seltener (14/1 251, 1,1%), als unter Glargin (26/1 257, 2,1%), Glimepirid (30/1 247, 2,4%) oder Sitagliptin (30/1 264, 2,4%) (Liraglutid versus Kombination aus den drei anderen Wirkstoffen: HR 0,49 (95% KI 0,28; 0,86)). Für kardiovaskuläre Todesfälle ergab sich ein ähnliches Bild (Liraglutid vs. Kombination aus den drei anderen Wirkstoffen: HR 0,47 (95% KI 0,23; 0,95)). Die Gesamtmortalität war in der Liraglutidgruppe niedriger (2,1%) als in den anderen Therapiegruppen (3,2 bis 3,4%; Liraglutid versus Kombination der anderen Gruppen: HR 0,64 (95% KI 0,42; 0,97)) [167]. Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz für kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität als moderat ein. Der Einfluss einer fehlenden Verblindung spielt bei objektiven Endpunkten wie Mortalität eine untergeordnete Rolle.

Eine methodisch hochwertige systematische Übersichtsarbeit (AMSTAR-2-Kategorie hoch) untersuchte den Nutzen von SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-RA und DPP-4-Inhibitoren bei Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen auf patientenrelevante Langzeitendpunkte [151]. Typ-2-Diabetes war kein obligates Einschlusskriterium, allerdings wurden vorwiegend Personen mit Typ-2-Diabetes betrachtet. Es war eine Netzwerkmetaanalyse geplant, allerdings wurden nur placebo-kontrollierte Studien identifiziert. Die zu untersuchende Medikation und die Vergleichsintervention (Placebo) wurden zusätzlich zur Standardtherapie gegeben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen betrachtet.

Für DPP-4-Inhibitoren ergab sich mit hoher Aussagesicherheit der Evidenz kein statistisch signifikanter Nutzen in Bezug auf kardiovaskuläre Mortalität (OR 1,00 (95% KI 0,91; 1,09), 6 RCTs, n = 47 968, Follow-up 1-3 Jahre), fatale oder nicht-fatale Myokardinfarkte (OR 0,97 (95% KI 0,88; 1,08), 4 RCTs, n = 42 334, Follow-up 1,7-3 Jahre), Schlaganfälle (OR 1,00 (95% KI 0,87; 1,14), 5 RCTs, n = 42 588, Follow-up 1-3 Jahre), oder die Gesamtmortalität (OR 1,03 (95% KI 0,96; 1,11), 6 RCTs, n = 47 968, Follow-up 1-3 Jahre). Auch für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich kein signifikanter Unterschied (OR 0,99 (95% KI 0,8; 1,23), 4 RCTs, n = 42 334, Follow-up 1,7-3 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft aufgrund von Inkonsistenz) [151]. Eine Pankreatitis trat in den betrachteten Studien unter DPP-4-Inhibitoren häufiger auf als unter der Vergleichsintervention (OR 1,63 (95% KI 1,12; 2,37), 5 RCTs, n = 47 684, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft wegen fehlender Präzision), für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, Hypoglykämien und Frakturen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Unter Therapie mit GLP-1-RA traten kardiovaskuläre Todesfälle, Schlaganfälle und Gesamtmortalität seltener auf als unter der Vergleichstherapie (kardiovaskuläre Mortalität OR 0,87 (95% KI 0,79; 0,95), 6 RCTs, n = 46 093; Schlaganfälle OR 0,87 (95% KI 0,77; 0,98), 5 RCTs, n = 42 910; Gesamtmortalität OR 0,88 (95% KI 0,82; 0,95), 7 RCTs, n = 46 393; Aussagesicherheit der Evidenz für alle drei Endpunkte hoch). Für Myokardinfarkte (OR 0,89 (95% KI 0,78; 1,01), 5 RCTs, n = 42 910, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft aufgrund von Inkonsistenz) und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (OR 0,95 (95% KI 0,85; 1,06), 6 RCTs, n = 36 930, Aussagesicherheit der Evidenz hoch) waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter GLP-1-RA seltener berichtet, als unter der Vergleichsintervention (OR 0,61 (95% KI 0,44; 0,84), 1 RCT, n = 3 297, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund mangelnder Präzision, geringer Studienanzahl und Ereignisrate).

Unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren traten kardiovaskuläre Todesfälle (OR 0,82 (95% KI 0,70; 0,95)) und Todesfälle insgesamt (OR 0,84 (95% KI 0,74; 0,96)) seltener auf als unter der Vergleichstherapie (5 RCTs, n = 24 962, Follow-up 0,8-3,5 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, herabgestuft wegen Inkonsistenz). Es wurden weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz berichtet (OR 0,65 (95% KI 0,59; 0,71), 5 RCTs, n = 24 962, Aussagesicherheit der Evidenz hoch). Hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen und Myokardinfarkten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beschrieben (Aussagesicherheit der Evidenz moderat bzw. hoch). Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren seltener berichtet (OR 0,59 (95% KI 0,43; 0,82), 2 RCTs, n = 8 474, Aussagesicherheit der Evidenz moderat, mangelnden Präzision bei geringer Ereignisrate) als unter der Vergleichstherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich bezogen auf das Risiko für Hypoglykämien (Aussagesicherheit der Evidenz moderat), Pankreatitis (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig) und Frakturen (Aussagesicherheit der Evidenz hoch) nicht [151].

### **SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)**

SGLT2-Inhibitoren hemmen den Natrium-Glukose-Co-Transporter-2 (englisch Sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere, über den 90% der glomerulär filtrierten Glukose rückresorbiert wird, und erhöhen so die renale Glukoseausscheidung.

#### *Evidenzbasis*

In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu SGLT2-Inhibitoren, die „harte“, patientenrelevante klinische Endpunkte untersuchten, wurden vier Studien (EMPA-REG OUTCOME [149], CANVAS-Programm [169], DECLARE-TIMI 58 [170], CREDENCE [171]) identifiziert. Die Suche in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank erfolgte zweizeitig im März 2018, sowie als Update-Recherche im Dezember 2019, da innerhalb des Bearbeitungszeitraumes weitere Studien publiziert worden waren (siehe Leitlinienreport, 2. Auflage [8]). In der Gruppe diskutiert wurden nur die Studien, die Ergebnisse zu den priorisierten Endpunkten berichteten. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf die Substanzen Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin eingegrenzt worden. Von der Leitliniengruppe wurde eine Metaanalyse zu drei der RCTs in die Diskussion eingebracht [148]. Aus methodischen und klinischen Gründen erfolgte die Bewertung der Substanzen jedoch primär auf Grundlage der Einzelstudien.

Bei der EMPA-REG OUTCOME-Studie [149], dem CANVAS-Programm [169] und der DECLARE-TIMI 58-Studie [170] handelt es sich um Nicht-Unterlegenheitsstudien, die im Zusammenhang mit der Häufung kardiovaskulärer Ereignisse unter Rosiglitazon von den Zulassungsbehörden eingefordert worden waren. Für die Testung auf Nicht-Unterlegenheit wurde eine obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Hazard Ratio (HR) von < 1,3 festgelegt. War dieses Kriterium erfüllt, wurden weitere vordefinierte Endpunkte hierarchisch getestet. Bei der Bewertung von Nicht-Unterlegenheitsstudien ist der Vergleich von Per-Protocol- und Intention-to-treat-Analyse wichtig [172]. Dies fehlte teilweise oder wurde unzureichend dargestellt. Bei der CREDENCE-Studie handelt es sich um eine Überlegenheitsstudie, welche die Effekte der

Canagliflozintherapie bei Patienten mit diabetischer Nephropathie untersuchte (siehe Absatz zu Canagliflozin) [171].

In allen oben genannten Studien wurde der jeweilige SGLT2-Hemmer mit Placebo als Add-on zur Standardtherapie verglichen. Eine Adjustierung der Standardtherapie zum Erreichen der Zielwerte der jeweils geltenden regionalen Leitlinien war möglich. Hierdurch wollte man erreichen, von der Glukosekontrolle unabhängige Effekte zu beobachten. Durch die individuelle Anpassung der Medikation kann sich ein geringes Verzerrungsrisiko durch eine mögliche Entblindung ergeben. Die Adjudizierung der Endpunkte erfolgte aber durch ein unabhängiges, verblindetes Gremium.

Die Rate an vorzeitigen Abbrüchen der Studienmedikation war in den Studien insgesamt hoch, war aber zwischen Interventions- und Vergleichsarm ähnlich oder höher in der Placebo-Gruppe (EMPA-REG Outcome-Studie: Empagliflozin 23,4% vs. Placebo 29,3%; CANVAS-Programm: Canagliflozin 29,2% vs. Placebo 29,9%; CREDENCE-Studie: Canagliflozin 24,7% vs. Placebo 29,9%; DECLARE-TIMI 58-Studie: Dapagliflozin 21,1% vs. Placebo 25,1%). Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos waren in den Studien unterschiedlich, was die vergleichende Betrachtung erschwerte. Während in der EMPA-REG OUTCOME-Studie (Empagliflozin) [149] nur Patient\*innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung untersucht wurden, lag der Anteil dieser Patient\*innen in den Studien zu Canagliflozin (CANVAS-Programm (65,6%) [169], CREDENCE (50,4%) [171]) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58-Studie (40,6%) [170]) deutlich niedriger.

Eine vergleichende Tabelle der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren zeigt Tabelle 25. Weiterführende Informationen zu den Einschlusskriterien und Subgruppenanalysen und die Interpretation der Evidenz sind in Tabelle 24, Kapitel 5.4 Rationale für den Algorithmus und in den Evidenztabelle im Leitlinienreport, 2. Auflage zu finden [8]. Im Folgenden werden die Effektstärken für die von der Expertengruppe als relevant erachteten Outcomes für jeden Wirkstoff einzeln dargestellt. Ausführliche Informationen zu den Studien, siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport, 2. Auflage [8].

### **Empagliflozin**

In der EMPA-REG OUTCOME-Studie war Empagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall) (HR 0,86 (95% KI 0,74; 0,99)) in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und knapp überlegen [149]. In der Per-Protocol-Analyse wurde Überlegenheit knapp nicht erreicht (HR 0,86 (95% KI 0,75; 1,00)). In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Empagliflozin-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (3,7% vs. 5,9%). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Empagliflozin 4,5%, Placebo 5,2%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Empagliflozin 3,2%, Placebo 2,6%) unterschied sich kaum. Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (2,7% vs. 4,1%; HR 0,65 (95% KI 0,50; 0,85)) und eine geringere Gesamtmortalitätsrate unter Therapie mit Empagliflozin (5,7% vs. 8,3%; HR 0,68 (95% KI 0,57; 0,82)). Nach dem statistischen Analyseplan sind diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Im Studienverlauf waren stille Myokardinfarkte aus dem primären Endpunkt herausgenommen worden. Alle Änderungen des Protokolls fanden vor der Entblindung statt. Die Reduktion der durch Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen war durch die Patient\*innen ohne bekannte Herzinsuffizienz-Diagnose getriggert. Hypoglykämien traten unter Therapie mit Empagliflozin nicht häufiger auf als unter Therapie mit Placebo (Hypoglykämien allgemein: Empagliflozin 27,8%, Placebo 27,9%; Hypoglykämien mit Notwendigkeit von Fremdhilfe: Empagliflozin 1,3%, Placebo 1,5%). Genitale Infektionen wurden in der Empagliflozin-Gruppe häufiger berichtet (Empagliflozin 6,4%, Placebo 1,8%). Es traten eine diabetische Ketoazidose in der Placebo-Gruppe auf (1/2 333, < 0,1%) und vier in der gepoolten Empagliflozin-Gruppe (4/4 687, 0,1%) [149]. Ein präspezifizierter renaler Endpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, einer Verdopplung des Serum-Kreatinins (und eGFR  $\leq$  45

ml/min), der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renalem Tod wurde von mehr Proband\*innen in der Placebo-Gruppe erreicht, als in der Empagliflozin-Gruppe (Empagliflozin 525/412 (12,7%) vs. Placebo 388/2 061 (18,8%); HR 0,61 (95% KI 0,53; 0,70)). In diese Analyse waren nur Patient\*innen eingeschlossen worden, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen die vorgegebenen Werte vorhanden waren [157].

### Canagliflozin

Das CANVAS-Programm fand, dass Canagliflozin im Vergleich zu Placebo bezogen auf einen kardiovaskulären Kompositendpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall und nicht-tödlichem Herzinfarkt, in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und überlegen war (HR 0,86 (95% KI 0,75; 0,97)) [169]. Eine Überlegenheit in Bezug auf die Gesamtmortalität konnte nicht nachgewiesen werden (Canagliflozin 17,3 vs. Placebo 19,5 pro 1 000 Patient\*innenjahre; HR 0,87 (95% KI 0,74; 1,01)). Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz (HR 0,67 (95% KI 0,52; 0,87)) und ein renaler Kompositendpunkt traten unter Therapie mit Canagliflozin seltener auf. Aufgrund der hierarchischen Testung sind letztere Ergebnisse als hypothesengenerierend zu betrachten. In Bezug auf die Rate an Hypoglykämien wurde für die beiden Gruppen kein klinisch relevanter Unterschied beobachtet (Canagliflozin 50/1 000, Placebo 46,4/1 000 Patient\*innenjahre). Infektionen des männlichen Genitals und mykotische genitale Infektionen bei Frauen traten in der Canagliflozin-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (Canagliflozin 34,9 vs. Placebo 10,8/1 000, bzw. 68,8 vs. 17,5/1 000 Patient\*innenjahre). Diabetische Ketoazidosen wurden mit einer Ereignisrate von 0,6/1 000 Patient\*innenjahre in der Canagliflozin-Gruppe und 0,3/1 000 Patient\*innenjahre in der Placebo-Gruppe angegeben. Neben den zuvor bereits bekannten unerwünschten Nebenwirkungen des SGLT2-Inhibitors zeigte sich eine erhöhte Rate an Amputationen (6,3 vs. 3,4 pro 1 000 Patient\*innenjahre; HR 1,97 (95% KI 1,41; 2,75)) und Frakturen (HR 1,26 (95% KI 1,04; 1,52)) [169].

Das CANVAS-Programm bestand aus den Daten zweier RCTs (CANVAS und CANVAS-R). CANVAS war 2009 als Zulassungsstudie gestartet worden. Nach Veröffentlichung der Interimsdaten und Herausgabe der neuen Anforderungen der FDA wurde CANVAS-R gestartet, um diese Regularien zu erfüllen. Das Studiendesign ist durch die Entblindung von CANVAS und die Verwendung der CANVAS-Daten in der gepoolten Studie komplex und methodisch schwer zu bewerten. Ein Verzerrungsrisiko ergibt sich aus der Einbeziehung aller randomisierten Proband\*innen in die Analyse des Kompositendpunktes. Eine Sensitivitätsanalyse durch eine Per-Protocol-Analyse wurde nicht dargestellt.

In der CREDENCE-Studie wurde die Therapie mit Canagliflozin mit Placebo als Add-on zur Standardtherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung mit Albuminurie verglichen [171]. Die Studie war nach einer Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen worden. Canagliflozin war der Therapie mit Placebo in Bezug auf den primären Kompositendpunkt, bestehend aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins, renalem oder kardiovaskulärem Tod überlegen (Canagliflozin 11,1%, Placebo 15,5%; HR 0,70 (95% KI 0,59; 0,82)). Auch die Kompositendpunkte aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz (Canagliflozin 8,1%, Placebo 11,5%; HR 0,69 (95% KI 0,57; 0,83)), kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Canagliflozin 9,9%, Placebo 12,2%; HR 0,80 (95% KI 0,67; 0,95)) und Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Canagliflozin 4,0%, Placebo 6,5%; HR 0,61 (95% KI 0,47; 0,80)) traten unter Canagliflozin seltener auf als unter der Vergleichstherapie. Auch bezogen auf den Kompositendpunkt aus terminaler Niereninsuffizienz, Verdopplung des Serum-Kreatinins oder renalem Tod war Canagliflozin in der Studie überlegen (Canagliflozin 6,9%, Placebo 10,2%; HR 0,66 (95% KI 0,53; 0,81)). In Bezug auf die Gesamtmortalität ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (Canagliflozin 7,6%, Placebo 9,1%; HR 0,83 (95% KI 0,68; 1,02)). In Bezug auf Hypoglykämien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe (Canagliflozin 225/2 200, Placebo 240/2 197; HR 0,92 (95% KI 0,77; 1,11)). Diabetische Ketoazidosen traten unter Therapie mit Canagliflozin häufiger auf als unter Placebo (Canagliflozin 11/2 200, Placebo 1/2 197; HR 10,80 (95% KI 1,39; 83,65)). Ebenso wurden ge-

nitale mykotische Infektionen häufiger in der Canagliflozin-Gruppe berichtet (Männer: Canagliflozin 28/1 439, Placebo 3/1 466; HR 9,30 (95% KI 2,83; 30,60); Frauen: Canagliflozin 22/761, Placebo 10/731; HR 2,10 (95% KI 1,00; 4,45)). Frakturen und Amputationen traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (Frakturen: Canagliflozin 3,0%, Placebo 3,1%, Amputationen: Canagliflozin 3,2%, Placebo 2,9%) [171]. Der Vertrieb von Canagliflozin wurde 2014 eingestellt (Stand 3. Juli 2020)

### **Dapagliflozin**

In der DECLARE-TIMI-58-Studie war die Therapie mit Dapagliflozin der Therapie mit Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall (MACE)) nicht unterlegen (8,8% vs. 9,4%; HR 0,93 (95% KI 0,84; 1,03)) [170]. Die Therapie mit Dapagliflozin führte in der Studie zu einer niedrigeren Rate an kardiovaskulären Todesfällen oder Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Dapagliflozin 4,9%, Placebo 5,8%; HR 0,83 (95% KI 0,73; 0,95)). Die Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse wichen kaum ab (MACE: HR 0,94 (95% KI 0,85; 1,05), kardiovaskuläre Todesfälle oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: HR 0,83 (95% KI 0,72; 0,95)). In der explorativen Analyse waren in der Dapagliflozin-Gruppe Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz seltener (Dapagliflozin 2,5%, Placebo 3,3%), die Rate für das Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle war in der Studie für beide Gruppen gleich (Dapagliflozin 2,9%, Placebo 2,9%). Für die Gesamtmortalität war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Renale Ereignisse, definiert als Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder Tod renaler oder kardiovaskulärer Ursache, traten in der Behandlungsgruppe seltener auf als unter Placebo (Dapagliflozin 4,3%, Placebo 5,6%; HR 0,76 (95% KI 0,67; 0,87)). Gemäß dem statistischen Analyseplan kann dieser Effekt nur hypothesen-generierend gewertet werden. Nach Veröffentlichung der Daten aus der EMPAREG-OUTCOME-Studie waren Endpunkte ergänzt worden. Die Änderung des Protokolls fand vor der Entblindung statt.

Hypoglykämien traten in der Dapagliflozin-Gruppe seltener auf als unter Therapie mit Placebo (Dapagliflozin 58/8 574, 0,7%, Placebo 83/8 569, 1,0%; HR 0,68 (95% KI 0,49; 0,95)). Es wurden unter Therapie mit Dapagliflozin mehr Fälle diabetischer Ketoazidosen und genitaler Infektionen berichtet als unter Therapie mit Placebo (Diabetische Ketoazidose: Dapagliflozin 0,3%, Placebo 0,1%; HR 2,18 (95% KI 1,10; 4,30); genitale Infektionen: Dapagliflozin 0,9%, Placebo 0,1%; HR 8,36 (95% KI 4,19; 16,68)). Sechs Fälle von Fournier-Gangränen wurden in der Studie beschrieben, einer in der Dapagliflozin-Gruppe und fünf Fälle unter Therapie mit Placebo [170].

In der DAPA-HF-Studie wurden insgesamt 4 744 Teilnehmende mit LVEF  $\leq$  40% und NYHA II-IV zu 10 mg Dapagliflozin oder Placebo randomisiert. Bei 2 605 Personen (55%) lag der HbA1c-Wert  $<$  6,5% (48 mmol/mol); bei 1 748 (67%) von diesen bei  $\geq$  5,7% (39 mmol/mol) und bei 857 Personen (33%)  $<$  5,7% (39 mmol/mol) [154,173]. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes (vorbestehende Diagnose oder HbA1c-Wert  $\geq$  6,5% bzw. 48 mmol/mol beim Screening).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74 (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). In der Subgruppe der Patient\*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (HbA1c  $\geq$  6,5% bzw. 48 mmol/mol, 45% der Gesamtpopulation, n = 2 139) war der Effekt mit 20% (215/1 075) vs. 25,5% (271/1 064) (HR 0,75 (95% KI 0,63; 0,90); ARR 5,5%) konsistent [173]. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient\*innen mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus (13,3% vs. 16,7%; HR 0,78 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient\*innen ohne Diabetes mellitus signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%; HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)) [173].

## Ertugliflozin

Die kardiovaskuläre Endpunktstudie (VERTIS CV Study) war zum Zeitpunkt der Bearbeitung (Stand 12.06.2020) noch nicht im Volltext verfügbar.

## Sicherheitsaspekte der SGLT2-Inhibitoren

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die Fachinformationen zu beachten (z. B. Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz). Ausgewählte, für die Versorgung als besonders relevant eingeschätzte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) nennt als eine sehr häufige Nebenwirkung ( $\geq 1/10$ ) für Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin Hypoglykämien bei der Anwendung zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin [174–176]. Weiterhin werden als häufige Nebenwirkungen ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) Harnwegsinfektionen (teilweise einschließlich Pyelonephritis und Urosepsis), genitale Infektionen (bei Canagliflozin: Balanitis oder Balanoposthitis häufig, Vulvovaginale Kandidose sehr häufig) und Polyurie angegeben. Volumenmangel bzw. Dehydrierung tritt nach Angaben der EMA gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) auf, Durst je nach Wirkstoff gelegentlich (Dapagliflozin) bis häufig (Empagliflozin, Canagliflozin) [174–176]. Insbesondere bei Älteren und bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Bei akuter Krankheit („sick days“) scheint es günstig, die Therapie zu pausieren. Die ggf. auftretende Gewichtsreduktion durch Verlust von Glukose über den Urin ist bei Gebrechlichkeit (Frailty) unerwünscht und zu berücksichtigen.

Unter Therapie mit SGLT2-Hemmern kann es zu einer atypischen diabetischen Ketoazidose kommen [114]. Zu den Besonderheiten zählt, dass keine Ketonkörper im Urin nachweisbar sein müssen und die Blutglukose durch die vermehrte renale Ausscheidung nur mäßig erhöht, oder sogar normal sein kann. Beispiele für Risikosituationen und empfohlene Maßnahmen sind in der Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Ärzteblatt dargestellt [114] (siehe auch Anhang 8). Weitere Informationen und Angaben zur Häufigkeit sind im Assessment-Report der EMA zu finden [177].

Bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren wurde in seltenen Fällen das Auftreten von Fournier-Gangränen (nekrotisierende Faszitis des Perineums) beobachtet. Während von einer Fournier-Gangrän allgemein fast ausschließlich Männer betroffen sind, traten diese in Verbindung mit der SGLT2-Hemmer-Therapie auch bei Frauen auf [178]. Bei Verdacht auf eine Fournier-Gangrän ist die Gabe des SGLT2-Hemmers sofort zu beenden und akut eine adäquate Therapie einzuleiten. Bezogen auf die oben betrachteten Studien zu SGLT-2-Inhibitoren wurde das Auftreten von Fournier-Gangränen einzig in den Studien zu Dapagliflozin erwähnt (siehe oben).

Der SGLT2-Inhibitor Canagliflozin wurde durch Daten aus dem CANVAS-Programm mit einem erhöhten Risiko für Amputationen der unteren Extremität in Verbindung gebracht [179,180]. Auch wenn für Dapagliflozin und Empagliflozin ein erhöhtes Risiko bis dato nicht beobachtet worden war, empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) 2017 aufgrund nicht auszuschließender Gruppeneffekte und nicht vollständig vorliegender Daten, einen entsprechenden Warnhinweis in die Produktinformation der SGLT2-Inhibitoren aufzunehmen [179]. In den später veröffentlichten Studien DEC-LARE-TIMI 58 und CREDENCE war die Rate an Amputationen zwischen Behandlungs- und Placebo-Gruppe vergleichbar (Dapagliflozin 1,4% vs. Placebo 1,3%; Canagliflozin 3,2% vs. Placebo 2,9%). Daten über Amputationen waren in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie primär nicht erfasst worden, in einer post-hoc-Analyse zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Empagliflozin (1,9%) und Placebo (1,8%) [181]. Es ist wichtig, alle Patient\*innen unter Therapie mit SGLT2-Inhibitoren auf die routinemäßige, vorbeugende Fußpflege hinzuweisen.

Die US-amerikanische FDA warnte 2015 in einer Mitteilung zur Sicherheit von Arzneimitteln (Drug Safety communication) vor einem erhöhten Risiko für Frakturen unter Therapie mit

Canagliflozin und stellte auch Empagliflozin und Dapagliflozin unter besondere Beobachtung [182]. In den Risikomanagement-Plänen der EMA werden Knochenbrüche bei Canagliflozin als ein wichtiges identifiziertes Risiko aufgeführt und bei Empagliflozin als ein potentielles Risiko [183,184]. Für Dapagliflozin haben sich in der DECLARE-Studie keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche unter Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo ergeben [170].

**Tabelle 25: Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren**

| Endpunkte                               | Empagliflozin /<br>EMPA-REG OUTCOME [149]                           | Canagliflozin /<br>CANVAS-Programm [169]                                    | Canagliflozin /<br>CREDENCE [171]                                  | Dapagliflozin /<br>DECLARE-TIMI 58 [170]             |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Anzahl Patient*innen (n)                | 7 020                                                               | 10 142                                                                      | 4 401                                                              | 17 160                                               |
| Population                              | CVD: 100%<br>Herzinsuffizienz: 10,1%                                | CVD: 66%<br>Herzinsuffizienz: 14,4%                                         | CVD: 50,4%<br>CKD mit Albuminurie: 100%<br>Herzinsuffizienz: 14,8% | CVD: 41%<br>Herzinsuffizienz: 10,0%                  |
| Mediane Beobachtungszeit                | 3,1 Jahre                                                           | 2,4 Jahre                                                                   | 2,6 Jahre                                                          | 4,2 Jahre                                            |
| Gesamt mortalität                       | 5,7% vs. 8,3%<br>HR 0,68 (0,57; 0,82) <sup>[a]</sup>                | 17,3 vs. 19,5 (pro 1 000 Pat.-Jahre)<br>HR 0,87 (0,74; 1,01)                | 7,6% vs. 9,1%<br>HR 0,83 (0,68; 1,02) <sup>[a]</sup>               | 6,2% vs. 6,6%<br>HR 0,93 (0,82; 1,04) <sup>[a]</sup> |
| MACE <sup>[c]</sup>                     | 10,5% vs. 12,1%<br>HR 0,86 (0,74; 0,99)                             | 26,9 vs. 31,5 (pro 1 000 Pat.-Jahre)<br>HR 0,86 (0,75; 0,97)                | 9,9% vs. 12,2%<br>HR 0,80 (0,67; 0,95)                             | 8,8% vs. 9,4%<br>HR 0,93 (0,84; 1,03)                |
| CV-Tod oder HHF                         | 5,7% vs. 8,5% <sup>[b]</sup><br>HR 0,66 (0,55; 0,79) <sup>[a]</sup> | 16,3 vs. 20,8 (pro 1 000 Pat.-Jahre)<br>HR 0,78 (0,67; 0,91) <sup>[a]</sup> | 8,1% vs. 11,5%<br>HR 0,69 (0,57; 0,83)                             | 4,9% vs. 5,8%<br>HR 0,83 (0,73; 0,95)                |
| HHF                                     | 2,7% vs. 4,1%<br>HR 0,65 (0,50; 0,85) <sup>[a]</sup>                | 5,5 vs. 8,7 (pro 1 000 Pat.-Jahre)<br>HR 0,67 (0,52; 0,87) <sup>[a]</sup>   | 4,0% vs. 6,4%<br>HR 0,61 (0,47; 0,8)                               | 2,5% vs. 3,3%<br>HR 0,73 (0,61; 0,88) <sup>[a]</sup> |
| Renale Kompositendpunkte <sup>[d]</sup> | 12,7% vs. 18,8%<br>HR 0,61 (0,53; 0,7) <sup>[a]</sup>               | 5,5 vs. 9,0 (pro 1 000 Pat.-Jahre)<br>HR 0,60 (0,47; 0,77) <sup>[a]</sup>   | 6,9% vs. 10,2%<br>HR 0,66 (0,53; 0,81)                             | 1,5% vs. 2,8%<br>HR 0,53 (0,43; 0,66) <sup>[a]</sup> |

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt

[b] Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder kardiovaskulär bedingter Tod ohne Tod durch Schlaganfall

[c] Unterschiedliche MACE (major adverse cardiovascular event):

- EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-Programm, CREDENCE: CV-Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall
- DECLARE-TIMI 58: CV-Tod, Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall

[d] Unterschiedliche renale Kompositendpunkte (es wurden die Kompositendpunkte dargestellt, die sich am meisten unter den Studien ähnelten):

- EMPA-REG OUTCOME: neu aufgetretene Makroalbuminurie; Verdopplung des Serum-Kreatinins (und eGFR  $\leq 45$  ml/min), Einleitung eines Nierenersatzverfahrens oder renaler Tod (nach [157]); Eingeschlossen in diese Analyse waren nur Patienten, bei denen zu Beginn keine Makroalbuminurie vorlag und bei denen vorgegebene Werte vorhanden waren
- CANVAS-Programm:  $\geq 40\%$  Reduktion der eGFR, Nierenersatzverfahren oder renaler Tod
- CREDENCE: Terminale Niereninsuffizienz (Dialyse, Nierentransplantation, eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), Verdopplung des Serum-Kreatinins oder renaler Tod
- DECLARE-TIMI 58:  $\geq 40\%$  Reduktion der eGFR zu  $< 60$  ml/min, neu aufgetretene terminale Niereninsuffizienz oder renaler Tod

CKD: chronische Nierenerkrankung, CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HHF: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, HR: Hazard Ratio (95% KI) angegeben als Verum vs. Placebo, KI: Konfidenzintervall, Pat.: Patient\*innen.

Quelle: NVL Diabetes mellitus-Typ-2 (2023), S.92

## GLP1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA)

GLP-1-Rezeptoragonisten ahmen die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1 (englisch Glucagon-like Peptide-1) nach, welches die glukoseabhängige Freisetzung von Insulin aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas stimuliert und die Glukagon-Ausschüttung supprimiert. GLP-1 bewirkt darüber hinaus eine Verzögerung der Magenentleerung und Appetithemmung, was zur Gewichtsabnahme beiträgt. Die zum Zeitpunkt der Bearbeitung zugelassenen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe werden überwiegend als Injektion verabreicht. Semaglutid steht auch als Tablette zur Verfügung.

### *Evidenzbasis*

In der systematischen Literaturrecherche nach RCTs, die den Effekt der Therapie mit GLP-1-RA auf „harte“ patientenrelevante klinische Endpunkte verglichen, wurden kardiovaskuläre Endpunktstudien zu Semaglutid (SUSTAIN-6 [185], PIONEER 6 [186]), Liraglutid (LEADER [187]), Exenatid (EXSCEL [188]), Albiglutid (Harmony Outcomes [189]), Lixisenatid (ELIXA [153]) und Dulaglutid (REWIND [152]) identifiziert. Die Recherche war durch die Leitliniengruppe auf diese Substanzen eingegrenzt worden. Neben der initialen Recherche im März 2018 erfolgte eine Up-Date-Recherche im Dezember 2019, um Studien, die im Laufe der Bearbeitung publiziert wurden, zu erfassen.

Bis auf die REWIND-Studie, die als Überlegenheitsstudie konzipiert war, waren alle Studien als Nicht-Unterlegenheitsstudien angelegt worden, um die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit der GLP-1-RA nachzuweisen, wie es von den Zulassungsbehörden gefordert worden war. Der jeweilige GLP-1-Rezeptoragonist wurde gegen Placebo als Add-on zur Standardtherapie getestet. Die Standardtherapie durfte zum Erreichen regional geltender Zielwerte angepasst werden, um von der Glukoseeinstellung unabhängige Effekte zu beobachten. Die Grenze für Nicht-Unterlegenheit wurde in der SUSTAIN-6- und der PIONEER 6-Studie bei  $< 1,8$  als obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (95% KI) der Hazard Ratio (HR) festgesetzt, für Überlegenheit bei  $< 1,0$  [185,186]. In den anderen Studien lag die Grenze für Nicht-Unterlegenheit bei  $< 1,3$ . Eine vergleichende Tabelle der kardiovaskulären Endpunktstudien zu GLP-1-RA zeigt Tabelle 26. Die Einschlusskriterien und die Definition kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. des kardiovaskulären Risikos waren in den Studien unterschiedlich. Dies erschwert die vergleichende Beurteilung. In der Studie zu Lixisenatid (ELIXA) wurden beispielsweise ausschließlich Menschen mit Typ-2-Diabetes und Myokardinfarkt bzw. Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris innerhalb der vorangegangenen 180 Tage betrachtet, während die Kriterien zur Definition einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung in der SUSTAIN- und PIONEER-6-Studie (Semaglutid) z. B. formal bereits dann erfüllt waren, wenn das Alter der Probandin/des Probanden mindestens 50 Jahre betrug und die eGFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag. Bei der Beurteilung der Studienergebnisse sind diese Unterschiede zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen waren nicht immer eindeutig. Beispielsweise reduzierten die Substanzen der Wirkstoffgruppe zwar renale Endpunkte, welche Patienten Gruppen aber am ehesten profitieren, lässt sich auf Basis der Subgruppenanalysen nicht eindeutig ableiten [8]. Weiterführende Informationen zu den Einschlusskriterien und Subgruppenanalysen und die Interpretation der Evidenz sind in Tabelle 24, Kapitel 5.4 Rationale für den Algorithmus und in den Evidenztabelle im Leitlinienreport, 2. Auflage zu finden [8]. Im Folgenden werden die Effektstärken für die von der Expertengruppe als relevant erachteten Outcomes für jeden Wirkstoff einzeln dargestellt. Ausführliche Informationen zu den Studien, siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport, 2. Auflage [8].

### **Liraglutid (LEADER)**

In der LEADER-Studie war die einmal tägliche Gabe von Liraglutid im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Endpunkt (Komposit aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall) in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und knapp überlegen (Liraglutid 13,0%, Placebo 14,9%; HR 0,87 (95% KI 0,78; 0,97)) [187]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes waren in der Liraglutid-Gruppe kardiovaskuläre Todesfälle seltener als in der Placebo-Gruppe (4,7 vs. 6,0%; HR 0,78

(95% KI 0,66; 0,93)). Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte (Liraglutid 6,0%, Placebo 6,8%) und nicht-tödlicher Schlaganfälle (Liraglutid 3,4%, Placebo 3,8%) unterschied sich kaum. In der Analyse der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen (Liraglutid 4,7%, Placebo 5,3%; HR 0,87 (95% KI 0,73; 1,05)). Es ergaben sich Hinweise auf eine geringere Gesamtmortalität unter Therapie mit Liraglutid (8,2% vs. 9,6%; HR 0,85 (95% KI 0,74; 0,97)) und eine geringere Rate an Teilnehmer\*innen, die den renalen Kompositendpunkt erreichten (5,7 vs. 7,2%; HR 0,78 (95% KI 0,67; 0,92)). Laut statistischem Analyseplan waren diese Effekte als hypothesengenerierend zu werten. Die Rate an schweren Hypoglykämien war unter Placebo höher (153/4 672, 3,3%) als unter Liraglutid (114/4 668, 2,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu einem anhaltenden Studienabbruch führten, wie Übelkeit (1,6 vs. 0,4%), Erbrechen (0,7 vs. < 0,1%) und Diarrhoe (0,6 vs. 0,1%) traten unter Therapie mit Liraglutid häufiger auf als unter Placebo. In Bezug auf akute Pankreatitiden war kein klinisch relevanter Unterschied nachweisbar (0,4 vs. 0,5%). Die Gesamtrate an benignen und malignen Neoplasien war in der Liraglutid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe erhöht, der Unterschied war nicht signifikant (10,1 vs. 9,0%). Akute Gallensteinleiden traten in der Behandlungsgruppe häufiger auf (Liraglutid 3,1% vs. Placebo 1,9%) [187].

In der Subgruppenanalyse bezogen auf den primären Endpunkt stratifiziert nach kardiovaskulärem Risiko bzw. Nierenfunktion fanden sich konsistent positive Effekte für Patient\*innen mit kardiovaskulärer Erkrankung und Patient\*innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Patient\*innen mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten in der Auswertung keinen Vorteil und für Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren die Effekte nicht signifikant [187].

### **Exenatid (EXSCEL)**

In der EXSCEL-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Exenatid (2 mg) im Vergleich zu Placebo bezogen auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall nicht unterlegen (Exenatid 11,4% vs. Placebo 12,2%; HR 0,91 (95% KI 0,83; 1,00)), aber nicht überlegen [188]. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes unterschieden sich die Behandlungs- und Placebo-Gruppe nicht wesentlich voneinander und auch ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Krankenhausweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich nicht (3,0% vs. 3,1%). Die Gesamtmortalität war in der Behandlungsgruppe niedriger (Exenatid 6,9%, Placebo 7,9%; HR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97)) als in der Placebo-Gruppe. Laut statistischem Analyseplan ist dieser Effekt als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt wurde im Rahmen der Hauptpublikation nicht berichtet. Die Rate an Teilnehmer\*innen mit terminaler Niereninsuffizienz im Studienverlauf wurden mit 0,7% (Exenatid 55/7 344) und 0,9% (Placebo 65/7 389) angegeben.

Die Abbruchrate der Studienmedikation war sehr hoch und lag in beiden Gruppen bei über 40% (Exenatid 43,0%, Placebo 45,2%). Die angegebenen Gründe waren in beiden Gruppen ähnlich (Patientenentscheidung: Exenatid 30,3%, Placebo 32,0%) und die Rate an schweren unerwünschten Effekten, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, traten in beiden Gruppen ähnlich oft auf (1,5% vs. 1,4%). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (Exenatid 4,5%, Placebo 1,5%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (3,4% vs. 1,8%) traten unter Exenatid häufiger auf. Die Anzahl an Patient\*innen, bei denen im Rahmen der Studie mindestens eine schwere Hypoglykämie auftrat, wurde mit 247 (3,4%) in der Exenatid- und 219 (3,0%) für die Placebo-Gruppe angegeben. Die Raten an nicht-traumatischen Amputationen (jeweils 1,7%) und Retinopathie (2,9% vs. 3,2%) unterschieden sich in den Gruppen nicht wesentlich [188].

### **Semaglutid s.c. (SUSTAIN-6)**

Die SUSTAIN-6-Studie untersuchte den Effekt der Therapie mit einer einmal wöchentlichen Gabe von Semaglutid (0,5 oder 1 mg) auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu Placebo [185]. Zu Beginn war bei 83% der Studienteilnehmer\*innen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, eine chronische Nierenerkrankung oder beides bekannt. Der primäre Endpunkt trat in der Behandlungsgruppe seltener auf als unter Placebo (Semaglutid 6,6%, Placebo 8,9%; HR 0,74 (95% KI 0,58; 0,95)). Die Testung auf Überlegenheit war nicht präspezifiziert und nicht für multiples Testen angepasst. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten ergab sich der Hinweis auf eine geringere Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen in der Behandlungsgruppe (Semaglutid 1,6%, Placebo 2,7%; HR 0,61 (95% KI 0,38; 0,99)). Bei kardiovaskulären Todesfällen (Semaglutid 2,7%, Placebo 2,8%; HR 0,98 (95% KI 0,65; 1,48)) und nicht-tödlichen Herzinfarkten (Semaglutid 2,9%, Placebo 3,9%; HR 0,74 (95% KI 0,51; 1,08)) zeigte sich in der Studie kein signifikanter Unterschied. Bezogen auf die Gesamtmortalität und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. In der Behandlungsgruppe wurde der renale Kompositendpunkt (Makroalbuminurie, Verdopplung des Serum-Kreatinins und Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens) seltener erreicht als unter Placebo (3,8% vs. 6,1%; HR 0,64 (95% KI 0,46; 0,88)). Die Rate an retinalen Komplikationen war unter Therapie mit Semaglutid höher als unter Placebo (3,0% vs. 1,8%; HR 1,76 (95% KI 1,11; 2,78)) (siehe auch Kapitel 5.5.4.2 Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (gastrointestinale Störungen: Semaglutid 0,5 mg: 50,7%, Semaglutid 1,0 mg: 52,3%, Placebo 0,5 mg: 35,7%, Placebo 1,0 mg: 35,2%) und führten häufiger zu einem Abbruch der Therapie. Es wurde unter Semaglutid im Vergleich zu Placebo eine höhere Abbruchrate beobachtet (Semaglutid 0,5 mg: 19,9%, Semaglutid 1,0 mg: 22,6%, Placebo 0,5 mg: 18,3%, Placebo 1,0 mg: 19,3%), die zu einem großen Teil auf gastrointestinale Nebenwirkungen zurückzuführen war. Hinsichtlich Hypoglykämien (schwere oder symptomatische Hypoglykämien) wurden folgende Raten berichtet: Semaglutid 0,5 mg: 23,1%, Semaglutid 1,0 mg: 21,7%, Placebo 0,5 mg: 21,5%, Placebo 1,0 mg: 21,0% [185].

### **Semaglutid oral (PIONEER 6)**

In der PIONEER-6-Studie war die orale Gabe von Semaglutid in Bezug auf den primären Kompositendpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt) im Vergleich zu Placebo nicht unterlegen und in der hierarchischen Testung nicht überlegen (Semaglutid oral 3,8%, Placebo 4,8%; HR 0,79 (95% KI 0,57; 1,11)) [186]. Zu Studienbeginn waren bei 84,7% der Proband\*innen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, eine chronische Nierenerkrankung oder beides bekannt. In der explorativen Analyse der Einzelkomponenten ergab sich der Hinweis auf eine geringere Rate an kardiovaskulären Todesfällen in der Semaglutid-Gruppe (Semaglutid oral 0,9%, Placebo 1,9%; HR 0,49 (95% KI 0,27; 0,92)), während sich für nicht-tödliche Herzinfarkte und nicht-tödliche Schlaganfälle in der Studie keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen (nicht-tödliche Herzinfarkte: Semaglutid oral 2,3%, Placebo 1,9%; HR 1,18 (95% KI 0,73; 1,90); nicht-tödliche Schlaganfälle: Semaglutid oral 0,8%, Placebo 1,0%; HR 0,74 (95% KI 0,35; 1,57)). Die Gesamtmortalität war in der Semaglutid-Gruppe niedriger (1,4%) als in der Placebo-Gruppe (2,8%) (HR 0,51 (95% KI 0,31; 0,84)). Bezogen auf Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Diese Ergebnisse sind nach statistischem Analyseplan als hypothesengenerierend zu werten. Ein renaler Kompositendpunkt wurde in der Hauptpublikation nicht berichtet. Die Rate an unerwünschten renalen Nebenwirkungen war in der Behandlungsgruppe nicht höher als in der Placebo-Gruppe (akute Nierenschädigung: Semaglutid oral 2,0%, Placebo 2,3%). Die Rate an Retinopathien und damit zusammenhängenden Komplikationen lag in der Behandlungsgruppe bei 7,1%, in der Placebo-Gruppe bei 6,3%. Patient\*innen mit proliferativer Retinopathie oder Makulopathie mit akuter Behandlungsindikation waren von der Studie ausgeschlossen worden. Gastrointestinale Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten (vorrangig

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe), traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (Gastrointestinale Störungen: Anzahl an Patient\*innen mit mindestens einem Ereignis: Semaglutid oral 6,8%, Placebo 1,6%). Insgesamt wurde unter Therapie mit Semaglutid eine höhere Abbruchrate durch unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet als unter Placebo (11,6% vs. 6,5%). Es wurden mehr schwere Hypoglykämien in der Behandlungsgruppe berichtet (23/1 591 (1,4%)) als unter Placebo (13/1 592 (0,8%)). Alle schweren Hypoglykämien traten bei Patient\*innen auf, die gleichzeitig mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt wurden [186].

### **Lixisenatid (ELIXA)**

In der ELIXA-Studie wurden 6 068 Menschen mit Typ-2-Diabetes untersucht, die in den vergangenen 180 Tagen einen Myokardinfarkt erlitten hatten oder wegen instabiler Angina pectoris (AP) hospitalisiert worden waren [153]. Zusätzlich zu der regional geltenden Standardmedikation erhielten sie einmal täglich Lixisenatid oder Placebo. Für den primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler AP konnte Nicht-Unterlegenheit, aber keine Überlegenheit von Lixisenatid beobachtet werden (Lixisenatid 13,4%, Placebo 13,2%; HR 1,02 (95% KI 0,89; 1,17)). Die explorative Analyse der Einzelkomponenten des Endpunktes, der Rate an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und der Gesamtmortalität zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein renaler Kompositendpunkt wurde in der Hauptpublikation nicht berichtet. Die Gabe von Lixisenatid führte in der Studie signifikant häufiger zu unerwünschten Effekten, die einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge hatten (11,4% vs. 7,2%). Häufigste Ursache waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Lixisenatid 4,9% vs. Placebo 1,2%). Die Abbruchrate der Studienmedikation lag insgesamt bei 27,5% in der Lixisenatid-Gruppe und 24,0% in der Placebo-Gruppe. Schwere Hypoglykämien mit Notwendigkeit der Fremdhilfe wurden häufiger in der Placebo-Gruppe angegeben (24 Patient\*innen, 37 Ereignisse) als in der Lixisenatid-Gruppe (14 Patient\*innen, 16 Ereignisse). Es gab Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen der Behandlungs- und Placebo-Gruppe bezüglich des Alters, der eGFR, des HbA1c und der Rate an vorangegangenen Schlaganfällen [153].

### **Albiglutid (Harmony Outcomes)**

In der Harmony-Outcomes-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Albiglutid der Gabe von Placebo in Bezug auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall in der hierarchischen Testung nicht unterlegen und überlegen (Albiglutid 7%, Placebo 9%; HR 0,78 (95% KI 0,68; 0,90)) [189]. Die explorative Betrachtung der Einzelkomponenten ergab unter Therapie mit Albiglutid bei tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkten eine geringere Rate als unter Placebo-Gabe (4% vs. 5%). Tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle (jeweils 2%) sowie kardiovaskuläre Todesfälle (jeweils 3%) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. Auch in Bezug auf die Gesamtmortalität unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich. Für den Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Ein renaler Kompositendpunkt wurde in der Publikation nicht berichtet. Schwere Hypoglykämien traten in der Albiglutid-Gruppe seltener auf als in der Placebo-Gruppe (31 vs. 55 Patient\*innen; HR 0,56 (95% KI 0,36; 0,87)). Die Rate an schweren gastrointestinalen Ereignissen war zwischen den Gruppen vergleichbar (Albiglutid 2%, Placebo 2%; HR 1,06 (95% KI 0,79; 1,41)). Die Gabe von Albiglutid führte in der Studie häufiger zu Reaktionen an der Injektionsstelle (Albiglutid 2%, Placebo 1%). Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer akuten Pankreatitis (Albiglutid 10 Patient\*innen (< 1%) vs. Placebo 7 Patient\*innen (< 1%)) oder eines Pan-kreaskarzinoms (6 (< 1%) vs. 5 Patient\*innen (< 1%)) [189]. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens wurde die europäische Marktzulassung von Albiglutid zum 29.10.2018 zurückgezogen [190,191].

### **Dulaglutid (REWIND)**

In der REWIND-Studie war die einmal wöchentliche Gabe von Dulaglutid Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) überlegen (Dulaglutid 12,0% vs. Placebo 13,4%; HR 0,88 (95% KI 0,79; 0,99))

[152]. In der Analyse der Einzelkomponenten war die Rate an nicht-tödlichen Schlaganfällen (2,7% vs. 3,5%) in der Dulaglutid-Gruppe verringert, während sich bezogen auf kardiovaskulären Tod (6,4% vs. 7,0%) und nicht-tödlichen Herzinfarkt (4,1% vs. 4,3%) keine klinisch relevanten Unterschiede ergaben. Alle weiteren Analysen sind als hypothesengenerierend zu werten. Bezogen auf die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz waren kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar. Ein renaler Kompositionstendenzpunkt, bestehend aus neu aufgetretener Makroalbuminurie, Verminderung der eGFR um mindestens 30% des Ausgangswertes oder dauerhafter Nierenersatztherapie, wurde in der Dulaglutid-Gruppe seltener erreicht als unter Therapie mit Placebo (Dulaglutid 848/4 949, 17,1% vs. Placebo 970/4 952, 19,6%; HR 0,85 (95% KI 0,77; 0,93)). Das Risiko für schwere Hypoglykämien unterschied sich zwischen den Gruppen nicht in klinisch relevantem Ausmaß (Dulaglutid 1,3%, Placebo 1,5%). Alle gemeldeten gastrointestinalen Nebenwirkungen über den gesamten Studienverlauf wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen traten in der Therapiegruppe häufiger auf als unter Placebo (47,4% vs. 34,1%). Bezüglich des Auftretens einer akuten Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms und jeglicher anderer Neoplasie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede [152].

### *Sicherheitsaspekte der GLP-1-RA*

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind jeweils die aktuellen Fachinformationen zu beachten (z. B. Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz). Ausgewählte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt.

In allen oben genannten Studien wurde eine höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet, als unter Therapie mit Placebo. In den Fachinformationen wird beschrieben, dass die Anwendung von GLP-1-RA mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein kann und ihre Anwendung mit dem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert wird. Es wird empfohlen, dass Patient\*innen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden [191–197].

2013 hatte die EMA eine Untersuchung zur Bewertung der Sicherheit von GLP-1-basierter Therapie in Auftrag gegeben, nachdem GLP-1-RA mit einer erhöhten Rate unerwünschter Effekte auf das Pankreas (Pankreatitis, histologische Veränderungen) in Verbindung gebracht worden waren. Anhand der vorliegenden Evidenz hatte sich für den Ausschuss für Arzneimittelsicherheit (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) bezüglich Karzinomen des Pankreas kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ergeben [198]. Allerdings war die Ereigniszahl für eine abschließende Bewertung zu gering. Auf Empfehlung des CHMP wurde die Inzidenz von Pankreastumoren und Karzinomen in gegenwärtig laufenden Studien zu DDP-4-Inhibitoren und GLP-1-RA untersucht. Das Risiko wurde auch explizit in den Studienprotokollen vermerkt. Das Risiko von Pankreaskarzinomen wird in den Risiko-management-Plänen (RMP) der Zulassungsinhaber berücksichtigt.

Retinale Komplikationen traten in der SUSTAIN-6-Studie in der Behandlungsgruppe häufiger auf als unter Placebo (siehe Absatz zu Semaglutid s.c. (SUSTAIN-6)). Bei den insgesamt 79 von 3 297 (2,4%) Teilnehmenden mit einer solchen Komplikation war bei 66 (83,5%) bereits zu Beginn eine Retinopathie bekannt (Semaglutid 42/50, 84%, Placebo 24/29, 82,8%) [185]. Daher ist es empfehlenswert, wie bei allen Patient\*innen mit Retinopathie, auf die regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen hinzuweisen. Eine zu schnelle Blutzuckersenkung im Rahmen der SUSTAIN-6-Studie wurde als mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten diskutiert [199]. In der PIONEER-6-Studie (orales Semaglutid) waren Patient\*innen mit proliferativer Retinopathie oder Makulopathie mit akuter Behandlungsindikation ausgeschlossen worden. Die Rate an Retinopathien und damit zusammenhängenden Komplikationen lag in der Behandlungsgruppe bei 7,1%, in der Placebo-Gruppe bei 6,3% [186].

Hinweise für eine mögliche Assoziation von Cholangiokarzinomen mit der Einnahme inkretinbasierter Arzneimittel, die sich aus einer Veröffentlichung einer Kohortenstudie ergeben hatten [200], wurden in der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft diskutiert. Aufgrund

der weiten Konfidenzintervalle und der geringen mittleren Beobachtungszeit wird der kausale Zusammenhang als nicht sehr wahrscheinlich erachtet. Weitere Studien seien erforderlich [201].

In einer aktuellen Metaanalyse wurde die Assoziation zwischen GLP-1-RA und Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege in RCTs (76 RCTs, n = 103 371) untersucht (AMSTAR-2-Kategorie moderat) [202]. Es wurde die Therapie mit GLP-1-RA in verschiedenen Indikationsgebieten betrachtet (z. B. Gewichtsreduktion 13 Studien, n = 11 281, Typ-2-Diabetes 60 Studien n = 91 599). Bei Teilnehmenden unter Therapie mit GLP-1-RA wurde häufiger von Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege berichtet als unter der Vergleichsintervention (GLP-1-RA 916/57 856 vs. Kontrolle 544/45 515; RR 1,37 (95% KI 1,23; 1,52), I<sup>2</sup>=0%, 76 Studien, p <0,001, absolute Risikodifferenz: zusätzlich 27 (17-38) Ereignisse pro 10 000 Personen pro Jahr, Aussagesicherheit der Evidenz nach Angabe der Reviewautor\*innen hoch). Das Risiko war prinzipiell in den Studien bei höherer Dosierung und längerer Anwendung höher. Methodisch einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Art der Endpunkterhebung in den Studien nicht ausreichend ausführlich beschrieben wird. Nach Angabe des Reviews waren die Endpunkte in den meisten Studien nicht prädefiniert [202].

GLP-1-RA können zu Gewichtsreduktion führen. Bei einigen Menschen mit Typ-2-Diabetes ist dies eine erwünschte Nebenwirkung, gerade bei älteren, gebrechlichen Patient\*innen (Frailty) muss dies aber zumeist als unerwünscht angesehen werden.

**Tabelle 26: Kardiovaskuläre Endpunktstudien zu GLP-1-Rezeptoragonisten**

| Medikament / Studie                                    | Liraglutid / LEADER [187]                                                                                    | Exenatid / EXSCEL [188]                                                                                      | Semaglutid s.c. / SUSTAIN-6 [185]                                                                                         | Semaglutid oral / PIONEER 6 [186]                                                                          | Lixisenatid / ELIXA [153]                                                                                                | Albiglutid / Harmony Outcomes [189]                                                                       | Dulaglutid / REWIND [152] <sup>[b]</sup>                               |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Anzahl Patient*innen (n)                               | 9 340                                                                                                        | 14 752                                                                                                       | 3 297                                                                                                                     | 3 183                                                                                                      | 6 068                                                                                                                    | 9 463                                                                                                     | 9 901                                                                  |
| Population                                             | CVD: 81,3%<br>Herzinsuffizienz (NYHA I-III): 17,8%                                                           | CVD: 73,1%,<br>Herzinsuffizienz: 16,2%                                                                       | CVD (inklusive CKD ab Stadium 3): 83%, davon 10,7% nur CKD<br>Herzinsuffizienz: 23,6%                                     | CVD: 84,7% (inklusive CKD Stadium 3)<br>Herzinsuffizienz (NYHA II-III): 12,2%                              | CVD: 100% (ACS < 180 Tage)<br>Herzinsuffizienz: 22%                                                                      | CVD, cerebrovaskuläre oder periphere arterielle Verschlusskrankheit: 100%<br>Herzinsuffizienz: 20%        | CVD: 31,5%<br>Herzinsuffizienz: 8,6%                                   |
| Mediane Beobachtungszeit                               | 3,8 Jahre                                                                                                    | 3,2 Jahre                                                                                                    | 2,1 Jahre                                                                                                                 | 1,3 Jahre                                                                                                  | 2,1 Jahre                                                                                                                | 1,6 Jahre                                                                                                 | 5,4 Jahre                                                              |
| Gesamtmortalität                                       | 8,2% vs. 9,6%<br>HR 0,85 (0,74; 0,97) <sup>[a]</sup>                                                         | 6,9% vs. 7,9%<br>HR 0,86 (0,77; 0,97) <sup>[a]</sup>                                                         | 3,8% vs. 3,6%<br>HR 1,05 (0,74; 1,5) <sup>[a]</sup>                                                                       | 1,4% vs. 2,8%<br>HR 0,51 (0,31; 0,84) <sup>[a]</sup>                                                       | 7,0% vs. 7,4%<br>HR 0,94 (0,78; 1,13) <sup>[a]</sup>                                                                     | 4% vs. 4%<br>HR 0,95 (0,79; 1,16) <sup>[a]</sup>                                                          | 10,8% vs. 12,0%<br>HR 0,90 (0,80; 1,01)                                |
| Primärer Endpunkt (MACE <sup>[c]</sup> )               | 13,0% vs. 14,9%<br>HR 0,87 (0,78; 0,97)<br>p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit,<br>p = 0,01 für Überlegenheit | 11,4% vs. 12,2%<br>HR 0,91 (0,83; 1,00)<br>p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit,<br>p = 0,06 für Überlegenheit | 6,6% vs. 8,9%<br>HR 0,74 (0,58; 0,95)<br>p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit,<br>p = 0,02 für Überlegenheit <sup>[a]</sup> | 3,8% vs. 4,8%<br>HR 0,79 (0,57; 1,11)<br>p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit,<br>p = 0,17 für Überlegenheit | 13,4% vs. 13,2%<br>HR 1,02 (0,89; 1,17) p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit,<br>p = 0,81 für Überlegenheit <sup>[c]</sup> | 7% vs. 9%<br>HR 0,78 (0,68; 0,90)<br>p < 0,0001 für Nicht-Unterlegenheit,<br>p = 0,0006 für Überlegenheit | 12,0% vs. 13,4%<br>HR 0,88 (0,79; 0,99)<br>p = 0,026 für Überlegenheit |
| Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen (HHF)     | 4,7% vs. 5,3%<br>HR 0,87 (0,73; 1,05) <sup>[a]</sup>                                                         | 3,0% vs. 3,1%<br>HR 0,94 (0,78; 1,13) <sup>[a]</sup>                                                         | 3,6% vs. 3,3%<br>HR 1,11 (0,77; 1,61) <sup>[a]</sup>                                                                      | 1,3% vs. 1,5%<br>HR 0,86 (0,48; 1,55) <sup>[a]</sup>                                                       | 4,0% vs. 4,2%<br>HR 0,96 (0,75; 1,23) <sup>[a]</sup>                                                                     | Nur als Kompositendpunkt (CV-Tod, HHF) berichtet:<br>4% vs. 5%<br>HR 0,85 (0,70; 1,04) <sup>[a]</sup>     | 4,3% vs. 4,6%<br>HR 0,93 (0,77; 1,12) <sup>[d]</sup>                   |
| Renaler Kompositendpunkt <sup>[e]</sup><br>HR (95% KI) | 5,7 vs. 7,2%<br>HR 0,78 (0,67; 0,92) <sup>[a]</sup>                                                          | Nicht berichtet                                                                                              | 3,8% vs. 6,1%<br>HR 0,64 (0,46; 0,88) <sup>[a]</sup>                                                                      | Nicht berichtet                                                                                            | Nicht berichtet                                                                                                          | Nicht berichtet                                                                                           | 17,1% vs. 19,6%<br>HR 0,85 (0,77; 0,93) <sup>[a]</sup>                 |

[a] hypothesengenerierend, gemäß statistischen Analyseplan, eingegraut dargestellt

[b] REWIND-Studie: komplexes statistisches Analyseverfahren (graphical approach)

[c] MACE (major adverse cardiovascular event), unterschiedliche primäre Endpunkte:

- SUSTAIN-6, PIONEER 6, LEADER, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall
- ELIXA: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, oder Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris

[d] In der REWIND-Studie: Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder dringende Visite aufgrund von Herzinsuffizienz.

[e] Unterschiedliche renale Kompositendpunkte:

- SUSTAIN-6: neu aufgetretene oder verschlechterte Nephropathie: Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und Kreatinin-Clearance  $< 45$  ml/min pro  $1,73 \text{ m}^2$ , Notwendigkeit Nierenersatzverfahren.
- LEADER: neu aufgetretene Makroalbuminurie, Verdopplung des Kreatinin-Wertes und  $\text{eGFR} \leq 45$  ml/min pro  $1,73 \text{ m}^2$ , Notwendigkeit Nierenersatzverfahren oder renaler Tod.
- REWIND: neu aufgetretene Makroalbuminurie, nachhaltige Abnahme der Baseline-eGFR  $\geq 30\%$ , dauerhaftes Nierenersatzverfahren.
- EXSCEL, PIONEER 6, ELIXA, Harmony Outcomes: renaler Kompositendpunkt in der Hauptpublikation nicht berichtet.

ACS: akutes Koronarsyndrom, CKD: chronische Nierenerkrankung, CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen, CV-Tod: kardiovaskulärer Tod, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HHF: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, HR: Hazard Ratio (95% KI) angegeben als Verum vs. Placebo, KI: Konfidenzintervall, NYHA: NYHA-Klassifikation, Pat.: Patient\*innen.

(Quelle NVL Typ-2-Diabetes (2023), S. 98/99

## **Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimerid)**

Sulfonylharnstoffe gehören zu den oralen Antidiabetika und erhöhen durch Blockade der Kalium-Kanäle in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas die Insulinfreisetzung. Im Algorithmus (Abbildung 7) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

### *Evidenzbasis*

Ein in der strukturierten Suche identifizierter Cochrane-Review sowie der AHRQ-Report [159,203] untersuchen Sulfonylharnstoffe in der Indikation, wie sie im Algorithmus vorgesehen ist, also als Add-on zu Metformin.

Der Cochrane-Review vergleicht die Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen (2. und 3. Generation) mit Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika [203]. In der Literaturrecherche werden auch Studien des AHRQ-Reviews [159] zu diesen Vergleichen berücksichtigt, allerdings werden hier nur Studien ab einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr eingeschlossen, im AHRQ-Report waren es drei Monate. Keiner der Vergleiche in Bezug auf die in der Hauptanalyse betrachteten Endpunkte zeigt statistische Signifikanz (kardiovaskuläre und Gesamtmortalität, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen). Konsistent zeigen sich in beiden Analysen ungünstige Effekte auf den Gewichtsverlauf für die Kombination aus Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Placebo, GLP-1-RA, DPP-4-Inhibitoren oder SGLT2-Inhibitoren, sowie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien.

**Gewichtszunahme:** Unter der Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoffen wurde in dem Cochrane-Review eine Gewichtszunahme beobachtet, während Teilnehmende unter den anderen Metformin-basierten Kombinationstherapien Gewicht abnahmen. Für die Gewichtsänderung lag die mittlere Differenz zwischen den Gruppen bei 3,4 kg ((95% KI 1,4; 5,4 kg);  $n = 476$ , 2 Studien,  $I^2 = 73\%$ ) für den Vergleich mit Metformin + Placebo, 5,5 kg ((95% KI 3,6; 7,5 kg);  $n = 1\,777$ , 5 Studien,  $I^2 = 91\%$ ) für den Vergleich mit Metformin + GLP-1-RA, 2,15 kg ((95% KI 1,71; 2,58 kg);  $n = 10\,228$ , 9 Studien,  $I^2 = 86\%$ ) für den Vergleich mit Metformin + DPP-4-inhibitoren und 4,4 kg ((95% KI 4,1; 4,8 kg);  $n = 3\,249$ , 3 Studien,  $I^2 = 0\%$ ) für den Vergleich zu Metformin + SGLT2-Inhibitoren. Einschränkend ist die teilweise große Heterogenität und niedrige Aussagesicherheit der Evidenz zu berücksichtigen [203].

**Hypoglykämien:** Das Risiko für milde bis moderate Hypoglykämien war in den Studien für die Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Kombination aus Metformin und Placebo (29,1% vs. 9,5%; RR 3,93 (95% KI 0,71; 21,88);  $n = 771$ , 2 Studien,  $I^2 = 87\%$ ), Metformin und GLP-1-RA (37,8% vs. 11%; RR 3,24 (95% KI 2,05; 5,13);  $n = 2\,594$ ; 3 Studien,  $I^2 = 85\%$ ), Metformin und DPP-4-Hemmer (30% vs. 3,4%; RR 7,42 (95% KI 4,77; 11,53);  $n = 9\,973$ , 7 Studien,  $I^2 = 84\%$ ) und Metformin und SGLT2-Inhibitoren (30,8% vs. 5,4% (RR 5,6 (95% KI 2,38; 13,14);  $n = 3\,309$ , 3 Studien,  $I^2 = 93\%$ ) erhöht. Einschränkend ist die große Heterogenität der Definitionen milder bis moderater Hypoglykämien zu berücksichtigen. Schwere Hypoglykämien traten unter Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen häufiger auf als unter Therapie mit Metformin plus DPP-4-Hemmern (1,0% vs. 0,1%; RR 8,04 (95% KI 3,31; 19,53);  $n = 10\,691$ , 8 Studien,  $I^2 = 0\%$ ) und Metformin plus SGLT2-Inhibitoren (1,4% vs. 0,3%; RR 6,16 (95% KI 2,92; 12,97);  $n = 5\,134$ ; 4 Studien,  $I^2 = 0\%$ ). Für die Vergleiche mit Metformin plus Placebo bzw. Metformin plus GLP-1-RA waren die Unterschiede nicht signifikant. Die Aussagesicherheit der Evidenz wurde von den Review-Autoren insgesamt als niedrig eingeschätzt [203].

Im AHRQ-Report wird berichtet, dass bei Teilnehmenden aus drei Studien ( $n = 894$ ) unter Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff das Gewicht konstant blieb oder im Verhältnis weniger stark anstieg als unter Kombination aus Metformin mit Mischinsulin oder Basalinsulin (Unterschied zwischen den Gruppen -0,67 kg (95% KI -0,83; -0,51 kg); Aussagesicherheit der Evidenz niedrig) [159].

Die selektiv eingebrachte CAROLINA-Studie, die nach Abschluss der Recherche erschienen war, vergleicht den Sulfonylharnstoff Glimepirid mit dem aktiven Komparator Linagliptin (DPP-4-Hemmer) und findet keine Unterschiede in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit [204]. In der Studie wurden 6 042 Teilnehmende mit relativ kurzer Diabetes-dauer und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Linagliptin oder Glimepirid als Add-on zur Standardtherapie behandelt (Median Follow-up 6,3 Jahre). In Bezug auf den primären Kompositendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall wurde Nicht-Unterlegenheit erreicht (Linagliptin 356/3 023, 11,8%, Glimepirid 362/3 010, 12%; HR 0,98 (95,47% KI 0,84; 1,14)). Hypoglykämien traten in allen nach Schweregrad prädefinierten Kategorien unter Linagliptin seltener auf als unter Therapie mit Glimepirid. In der Linagliptin-Gruppe wurde mindestens eine hypoglykämische Episode bei 320 von 3 014 Teilnehmenden beobachtet (10,6%). In der Glimepirid-Gruppe waren es 1 132 von 3 000 (37,7%) (HR 0,23 (95% KI 0,21; 0,26)). In Bezug auf den Gewichtsverlauf ergaben sich leichte Vorteile zugunsten der Linagliptin-Gruppe (gewichteter durchschnittlicher Unterschied zwischen den Gruppen -1,5 kg (95% KI -1,80; -1,28 kg)) [204]. Die Studie hatte ein überwiegend geringes Verzerrungsrisiko.

Als indirekte Evidenz für den Effekt auf mikrovaskuläre Outcomes zogen die NVL-Autor\*innen in der ersten Auflage 2014 die UKPDS-33-Studie [205] sowie die ADVANCE-Studie [206] heran, die zwar eine andere Fragestellung untersucht haben, aus denen sich aber indirekte Hinweise auf die Wirksamkeit ziehen lassen [3]. Da seit Erscheinen der ersten Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes von 2014 keine Studien identifiziert wurden, die die damaligen Aussagen widerlegen, bleibt die Leitliniengruppe bei der damaligen Einschätzung.

#### **DPP-4-Hemmer**

Substanzen dieser Wirkstoffgruppe hemmen das Enzym Dipeptidylpeptidase-4, so dass die nach Nahrungsaufnahme glukoseabhängig ausgeschütteten Inkretine nur noch verzögert abgebaut werden. Im Algorithmus (Abbildung 7) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

#### *Evidenzbasis*

In der strukturierten Recherche nach aggregierter Evidenz wurde ein HTA-Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality identifiziert [159]. Für DPP-4-Hemmer in Kombination mit Metformin sieht dieser Report keinen Vorteil gegenüber der Kombination aus Metformin mit anderen medikamentösen Optionen in Bezug auf makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen. Unter Metformin-basierter Kombinationstherapie mit DPP-4-Hemmern traten weniger Hypoglykämien auf als unter Kombination aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen (Studien über 2 Jahre, schwere Hypoglykämien: 3/2 972 (0,1%) vs. 42/2 965 (1,4%); pooled OR aus 4 von 5 Studien 0,09 (95% KI 0,03; 0,26); I<sup>2</sup> = 0%, hohe Aussagesicherheit der Evidenz; milde/moderate und Hypoglykämien gesamt: 88/2 384 (3,7%) vs. 693/2 381 (29,1%), 4 Studien; pooled OR 0,07 (95% KI 0,04; 0,14); I<sup>2</sup> = 81,5%, hohe Aussagesicherheit der Evidenz). In den Studienarmen unter Therapie mit Metformin plus DPP-4-Hemmer war das Gewicht konstant oder wurde geringer, während unter Therapie mit Sulfonylharnstoff plus Metformin eine Gewichtszunahme beobachtet wurde (Studien ≤ 1 Jahr: mittlere Differenz 2,1 kg (95% KI 1,8; 2,3 kg); 5 Studien, n = 3 300, I<sup>2</sup> = 0%, hohe Aussagesicherheit der Evidenz; Studien 2 Jahre: mittlere Differenz 2,4 kg (95% KI 1,9; 2,9 kg); 5 Studien, n = 7 270, I<sup>2</sup> = 63%, niedrige Aussagesicherheit der Evidenz) [159]. In einem Cochrane-Review, der ebenfalls in der strukturierten Recherche identifiziert wurde und die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren bei Typ-2-Diabetes untersuchte, wurden keine Studien zu patientenrelevanten Langzeitendpunkten identifiziert [207].

Der Einfluss von DPP-4-Hemmern auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert wurde innerhalb der Leitliniengruppe unterschiedlich eingeschätzt. Der in Tabelle 24 ausgewiesene geringere Effekt im Vergleich zu anderen Wirkstoffen beruht auf dem HTA-Bericht der AHRQ. Dieser beschreibt eine geringere HbA<sub>1c</sub>-Senkung der DPP-4-Hemmer im Vergleich zu Metformin (Metformin vs. DPP-4-Hemmer -0,43% (95% KI -0,55%; -0,31%); 6 Studien, n = 6 700, hohe Aussagesicherheit der Evidenz) [159]. Im Vergleich der metforminbasierten Kombinationstherapien ergab sich kein signifikanter

Unterschied zwischen DPP-4-Hemmern und Sulfonylharnstoffen. Die Einschätzung des Effektes wird dadurch erschwert, dass in den eingeschlossenen Studien Sulfonylharnstoffe in einer moderaten Dosis gegeben wurden, die DPP-4-Hemmer in der maximalen Dosis. Ob die Aufdosierung der Sulfonylharnstoffe durch auftretende Hypoglykämien limitiert wurde, wäre auf Basis der Einzelstudien zu prüfen. Da der HbA1c-Wert in der Leitlinie nicht zu den primär betrachteten Endpunkten gehörte, erfolgt die Prüfung im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht. In der selektiv eingebrachten CAROLINA-Studie war die HbA1c-Senkung in der Linagliptin- und Glimepirid-Gruppe vergleichbar (Studienbeschreibung siehe oben). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der Studie die zusätzliche antihyperglykämische Therapie zur Erreichung des HbA1c-Ziels möglich war. Daher kann aus den Ergebnissen nicht direkt auf den Einfluss der DPP-4-Hemmer geschlossen werden [204].

### *Sicherheitsaspekte*

Bei der Anwendung von Arzneimitteln sind die entsprechenden Fachinformationen zu beachten. Ausgewählte Sicherheitsaspekte, Neben- und Wechselwirkungen werden hier entsprechend der Diskussion in der Arbeitsgruppe dargestellt:

- Die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) informierte 2016 im Rahmen einer „Drug Safety Communication“ über das erhöhte Risiko von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz unter Saxagliptin und Alogliptin, das sich in der SAVOR-TIM-53-Studie und der EXAMINE-Studie ergeben hatte [208].
- In einer Metaanalyse der RCTs für Linagliptin, Saxagliptin und Sitagliptin war das Pankreatitisrisiko leicht erhöht (Gliptine vs. Kontrollgruppe OR 1,79 (95% KI 1,13; 2,82); Differenz des absoluten Risikos 0,13%) [209]
- Die DDG berichtet in ihrer Praxisempfehlung 2019, dass die Therapie von DPP-4-Hemmern in einer großen populationsbasierten Studie mit einer erhöhten Inzidenz entzündlicher Darmerkrankungen bei Typ-2-Diabetes assoziiert war (HR 1,75 (95% KI 1,22; 2,49)) ([210] nach [211]). Die Inzidenz wurde in der Studie mit 53,4 vs. 34,5 pro 100 000 Personenjahre angegeben. In einer 2019 publizierten Metaanalyse von 13 RCTs (54 719 Patient\*innen, 39 Ereignisse) fand sich keine Assoziation [212].
- Selektiv wurde im Rahmen der Konsultationsphase (2021) die Assoziation zwischen DPP-4-Hemmern und bullösem Pemphigoid eingebracht. In den Produktinformationen der EMA wird darauf hingewiesen, dass bei Patient\*innen unter Therapie mit DPP-4-Inhibitoren einschließlich Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet wurde. Die Häufigkeit, mit der diese Nebenwirkung auftritt, wird als nicht bekannt (Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin) oder selten (Linagliptin) angegeben [213–216]. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,2% der Patient\*innen unter Linagliptin und von keiner/keinem der Patient\*innen unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet [216].
- In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit (AMSTAR-2-Kategorie moderat) wurde ein erhöhtes Risiko für Cholezystitis unter DPP-4-Hemmern im Vergleich zu Placebo oder nicht-Inkretin-basierte Antidiabetika beschrieben (DPP-4-Hemmer 173/48 231, 0,36% vs. Kontrollgruppe 110/43 720, 0,25%; OR 1,43 (95% KI 1,14 1,79), 60 RCTs, n = 91 951, durchschnittliches Follow-up 1,2 Jahre, Aussagesicherheit der Evidenz nach Einschätzung der Reviewautor\*innen moderat, herabgestuft wegen Verzerrungsrisiko der Studien) [217,218]. Die absolute Risikodifferenz war niedrig (15 zusätzliche Ereignisse (95% KI 5; 27) pro 10 000 Personenjahre). Für Gallen- und Gallengangssteine oder andere Erkrankungen der Galle bzw. der Gallengänge war das Risiko in der paarweisen Metaanalyse im Vergleich zu Placebo oder nicht-Inkretin-basierten Antidiabetika nicht erhöht (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Verzerrungsrisiko der Studien und mangelnde Präzision) [218]

## **Insuline**

Die Leitlinie benennt zunächst die Indikationsstellung für Insuline sowie Situationen, bei denen eine Deeskalation der Insulintherapie geprüft werden soll. Die Empfehlungen basieren auf der Evidenz zur Wirksamkeit der Insulinbehandlung bzw. beschreiben gute klinische Praxis. Aus Sicht der Leitlinienautoren wird in der Versorgungspraxis teilweise zu früh mit einer Insulintherapie begonnen und die Notwendigkeit der Therapie später nicht mehr überprüft. Es gibt aber auch Situationen, wo eine evtl. temporäre Insulintherapie sinnvoll wäre, diese aber nur zögerlich initiiert wird

Die nachstehenden Ausführungen sind dem Abschnitt 5.5.7 Insuline; S 102 ff entnommen.

## Indikationen zur Insulintherapie

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <p><b>5-4   e   bestätigt 2023</b></p> <p>Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll die Indikation zur Insulintherapie in folgenden Situationen geprüft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Maßnahmen und medikamentösen Therapie (Kombination aus oralen Antidiabetika mit/ohne s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA gemäß Abbildung 7);</li> <li>■ bei metabolischen Entgleisungen, z. B. bei Erstdiagnose (unklare diagnostische Situation, Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen);</li> <li>■ bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei schweren Infekten, Traumata oder größeren Operationen, (eventuell nur temporär);</li> <li>■ bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (in Abhängigkeit vom individuellen Therapieziel).</li> </ul> | ↑↑ |
| <p><b>5-5   k   bestätigt 2023</b></p> <p>Die <b>Deeskalation</b> der Insulintherapie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in folgenden Situationen geprüft werden: Wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ die Indikation (z. B. akute Erkrankung, metabolische Entgleisung, Verschlechterung der Nierenfunktion) nicht mehr besteht;</li> <li>■ die Zielwerte des Glukosestoffwechsels erreicht sind oder unterschritten werden;</li> <li>■ Hypoglykämien auftreten;</li> <li>■ sich das individuelle Therapieziel ändert (z. B. in Folge von Multimorbidität).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ↑↑ |

Quelle: NVL Typ-2-Diabetes (2023), S. 102

### Rationale

Für den Nutzen der Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte liegen wenig belastbare Hinweise von sehr geringer Aussagesicherheit vor. Gleichzeitig kann die Insulintherapie zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme führen, sowie eine Belastung (Injektionen, Anpassung des Alltags) darstellen. Die Indikation für die dauerhafte Insulintherapie sieht die Leitliniengruppe daher erst dann gegeben, wenn andere, im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind. Sie spricht daher eine starke Empfehlung für die Bedingungen aus, unter denen die Indikation zur Insulintherapie geprüft werden soll. Situationen, in denen eine Insulintherapie notwendig ist, sind hiervon ausgenommen und werden zusätzlich genannt.

Aus denselben Überlegungen und um Belastungen durch unerwünschte Wirkungen möglichst gering zu halten, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Prüfung der Deeskalation in spezifischen Situationen aus. Evidenz zur Deeskalation der Insulintherapie lag der Leitliniengruppe nicht vor.

### Erwägungen, die die Empfehlungen begründen

Eine Therapie mit Insulin kann im Verlaufe der Behandlung des Typ-2-Diabetes als Mono- oder Kombinationstherapie intermittierend oder dauerhaft indiziert sein.

Mögliche Gründe für eine vorübergehende Insulingabe sind z. B. eine initiale Stoffwechseldekomensation, eine unklare diagnostische Situation (Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen), Dekompensationen aufgrund von Infekten (siehe auch im noch zu erarbeitenden Kapitel Notfälle), Operationen, oder andere Begleiterkrankungen.

Eine Dauertherapie mit Insulin kann durch die anderen Möglichkeiten der antidiabetischen Therapie in vielen Fällen in spätere Erkrankungsphasen verschoben werden. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung kann gemäß Algorithmus zur medikamentösen Therapie bei einem Teil der Menschen mit Typ-2-Diabetes im Verlauf der Erkrankung Insulin indiziert sein. Bei Vorliegen eines ausgeprägten Defizits von endogenem Insulin (severe Insulin Deficient Diabetes, SIDD), was nach Analyse einer schwedischen Arbeitsgruppe bei ca. 17,5% der Menschen mit neu-diagnostiziertem Typ-2-Diabetes bestand [155], ist eine Insulintherapie früher indiziert.

Für den Nutzen einer Insulintherapie in Bezug auf patientenrelevante Langzeit-Endpunkte wie Mortalität, mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte liegt kein ausreichend belastbarer Nachweis vor. Zwar haben sich aus der UKPDS-33-Studie ([205] zitiert nach [3]) Hinweise auf eine Senkung mikrovaskulärer Endpunkte unter Insulintherapie ergeben, allerdings wurden in dieser Studie neben unterschiedlichen Wirkstoffen auch unterschiedliche Zielbereiche der Blutglukoseeinstellung verglichen und die Studien wiesen weitere methodische Mängel auf. Darüber hinaus sind die Notwendigkeit zu Injektionen, die Beeinflussung des Alltags, der erhöhte Schulungsaufwand, das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme Gründe, warum Insulin als Dauertherapie bei Typ-2-Diabetes erst erwogen werden soll, wenn das individuelle Therapieziel durch andere Wirkstoffe nicht erreicht wurde, andere Wirkstoffe kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Situationen, die einer zeitnahen Regulation des Stoffwechsels bedürfen oder auch einer hohen Insulindosis (z. B. bei ausgeprägter Insulinresistenz), sowie die in Empfehlung 5-4 beschriebenen Situationen sind hiervon ausdrücklich ausgenommen.

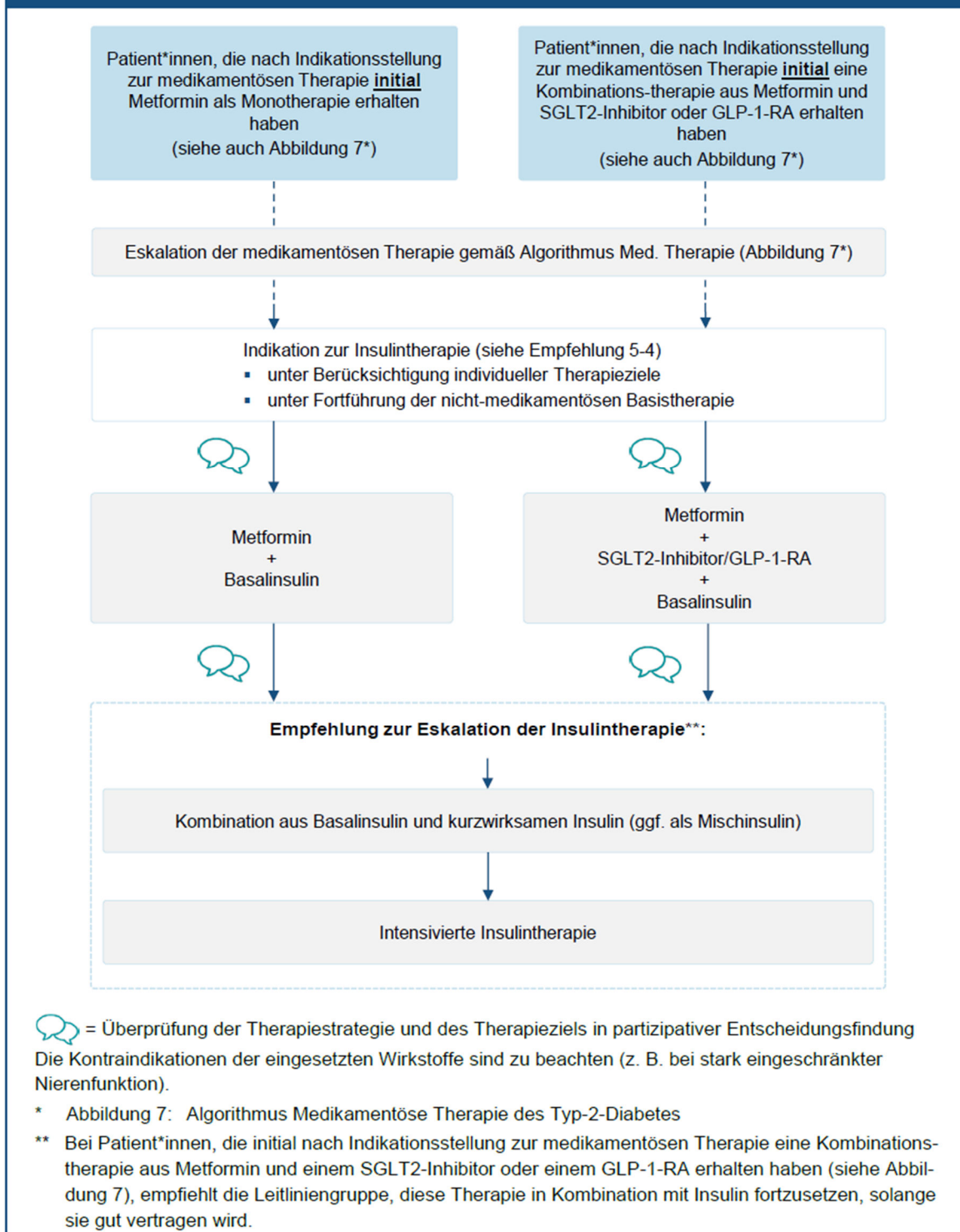
Insbesondere bei einer aufwendigen Insulintherapie, die Patient\*innen im Alltag beeinflusst und Risiken mit sich bringt, ist zu prüfen, ob eine Deeskalation gemäß Algorithmus möglich und sinnvoll ist, wenn die Indikation nicht mehr besteht, bzw. sich das Therapieziel zum Beispiel in Folge dementieller Entwicklungen oder anderer zusätzlicher Erkrankungen ändert.

### *Algorithmus der Insulintherapie*

#### **Vorbemerkung:**

Der Algorithmus schließt an den Algorithmus zur Medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes (siehe Abbildung 7) an und ist als dessen Fortführung beim Einsatz von Insulin zu verstehen

**Abbildung 8: Algorithmus Insulintherapie**



Quelle: NVL: Typ-2-Diabetes (2023), S. 104

#### Empfehlung

5-6 | k | bestätigt 2023

Die Wahl der Insulinart und des Insulinschemas soll sich an der Lebenssituation der Patient\*innen orientieren.



## *Evidenzbasis des Algorithmus zur Insulintherapie und der Empfehlung 5-6*

Als Grundlage für Empfehlungen zur Insulintherapie dient die identifizierte Evidenz aus der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank und bei AHRQ nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema Diabetes, sowie die Empfehlungen und die Evidenzgrundlage der 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [3]. Zudem wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA in die Betrachtung mit einbezogen. Ethische Grundlagen zur Berücksichtigung individueller Therapieziele, die die Empfehlungen stützen, sind auch im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen beschrieben. Insbesondere gilt es hier zu prüfen, ob die Therapieziele angesichts der bevorstehenden Eskalation weiterhin Bestand haben oder sich aufgrund individueller Voraussetzungen verändert haben (z. B. Frailty, Multimorbidität).

Der Algorithmus bezieht sich vorrangig auf eine längerfristige Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, bei denen das individuelle Therapieziel durch die vorherigen Eskalationsstufen nicht erreicht wurde. Bei anderen Situationen, die in Empfehlung 5-4 beschrieben werden (z. B. größere Operationen oder bei schweren Infekten, akuten Dekompensationen oder initial unklaren diagnostischen Situationen), sollte ein anderes Therapiekonzept überlegt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass beispielsweise die Therapie mit Metformin bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kontraindiziert ist.

### *Evidenzbeschreibung und Erwägungen, die die Empfehlungen begründen*

#### **Insulin-Monotherapie vs. Kombinationstherapie**

Generell stehen verschiedene Formen der Insulintherapie zur Auswahl. Zunächst ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika und/oder s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA durchgeführt werden soll.

Hierzu wurden in der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank zwei Reviews identifiziert. Ein Cochrane-Review untersuchte die Effekte der Insulinmonotherapie gegenüber der Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin bei Patient\*innen, die unter oraler antihyperglykämischer Therapie nicht adäquat eingestellt waren [219]. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei 9,6 Jahren (20 RCTs, n = 1 811), die durchschnittliche Studiendauer bei 10 Monaten. Die Gesamtmortalität, diabetes-assoziierte Morbidität und Mortalität wurden in keiner der Studien betrachtet. Bezüglich der Gewichtszunahme, der benötigten Insulinmenge und glykämischen Kontrolle ergaben sich Hinweise für einen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Insulinmonotherapie. Einschränkend ist die geringe methodische Qualität der eingeschlossenen Studien und die Heterogenität der betrachteten Therapieregime zu erwähnen. Die orale antihyperglykämische Therapie entsprach nicht den aktuellen Empfehlungen und bestand in 75% der Fälle aus Sulfonylharnstoffen, 4% aus Metformin und in 21% aus einer Kombination beider Wirkstoffe [219].

Ein weiterer Cochrane-Review untersuchte den Effekt der Kombinationstherapie aus Insulin mit oralen antihyperglykämischen Wirkstoffen im Vergleich zur Insulinmonotherapie bei Patient\*innen, die unter alleiniger Insulintherapie nicht adäquat eingestellt waren [220]. 37 RCTs (3 227 Teilnehmer\*innen) wurden in den Review eingeschlossen, 11 Vergleiche betrachteten die Kombinationstherapie mit Metformin. Die Analyse erfolgte nach Wirkstoffgruppen. Für die Kombinationstherapie mit Metformin wurde im Vergleich zur Insulinmonotherapie ein signifikanter Vorteil in Bezug auf den Gewichtsverlauf (mean difference in weight gain -2,1 kg (95% KI -3,2; -1,1 kg); 7 Studien, n = 615, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund von Performance-Bias, Detektions-Bias, mangelnde Direktheit), und die Stoffwechselkontrolle (change in HbA1c from baseline: mean difference -0,9% (95% KI -1,2; -0,5); I<sup>2</sup> = 58%, 9 Studien, n = 698, Aussagesicherheit der Evidenz niedrig, Herabstufung aufgrund von Performance-Bias, mangelnde Direktheit) beschrieben. In den meisten betrachteten Studien benötigten die Teilnehmenden unter Kombinationstherapie weniger Insulin als Teilnehmende mit alleiniger Insulintherapie. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden in 7 Studien berichtet und traten unter Therapie mit Metformin und Insulin bei 7 bis 67% der Fälle auf. Der Anteil war meist höher als unter alleiniger Insulintherapie (Aussagesicherheit der Evidenz niedrig) [220].

Die Kombinationstherapie hat nach klinischer Erfahrung der Leitliniengruppe gegenüber der Monotherapie den Vorteil, dass das Stoffwechselziel häufig zunächst mit einer einmal täglichen Basalinsulindosis bzw. einem relativ einfachen Insulinschema erreicht wird.

Bei Patient\*innen, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben (siehe Abbildung 7), empfiehlt die Leitliniengruppe, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. Patient\*in-nen, die in den kardiovaskulären Endpunktstudien zu SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA (siehe Kapitel 5.5.3 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) und 5.5.4 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)) untersucht wurden, waren zu einem großen Teil mit Metformin und/oder Insulin behandelt worden, bevor sie der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugeordnet wurden (EMPA-REG-OUTCOME: Baseline Medikation: Metformin ca. 74%, Insulin ca. 48%, LEADER: Metformin ca. 76%, Insulin ca. 45%). Positive Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte scheinen zumindest zum Teil auf die hier angesprochene Indikation extrapolierbar.

### **Formen der Insulintherapie**

Über die Form der Insulintherapie entscheiden Patient\*in und Ärztin/Arzt gemeinsam entsprechend der individuellen Situation (Stoffwechsel, sowie weitere person- und umweltbezogene Kontextfaktoren, siehe im Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen). Aus Sicht der Leitlinien-gruppe scheint es günstig, die Intensität und Komplexität der Insulintherapie schrittweise und entsprechend dem Bedarf zu intensivieren. Erfahrungsgemäß ist für viele Patient\*innen eine basal unterstützte orale Therapie über viele Jahre ausreichend. Eine intensivierte Therapie ist mit einem deutlich erhöhten Schulungsaufwand und einer höheren Rate an Hypoglykämien verbunden. Hier sind neben den individuellen Präferenzen auch die motorischen und kognitiven Fähigkeiten zu berücksichtigen. Einen Überblick über die verschiedenen Formen der Insulintherapie sowie unterschiedliche Insuline geben Tabelle 27 und Tabelle 28.

Voraussetzung einer Insulintherapie ist, dass die Person, welche die Injektionen durchführen wird (Patient\*in oder An- und Zugehörige, Pflegedienst) ausreichend geschult ist. Ist es der/dem Betroffenen nicht möglich, die Injektionen eigenständig vorzunehmen, erscheint es günstig, die Anzahl und Tageszeit der Injektionen so zu legen, dass der Pflegedienst dies übernehmen kann. Neben der richtigen Art und Weise der Applikation, ist das Verhalten und die Behandlung in Notfallsituationen (z. B. Hypoglykämien) ein wichtiger Schulungsinhalt (siehe auch Kapitel Schulungen, das noch erstellt wird). Begleitumstände, die eine Injektionstherapie erschweren könnten (z. B. motorische oder kognitive Fähigkeiten), sollten mit der/dem Betroffenen vorab besprochen und entsprechend bei der Wahl des Therapieschemas berücksichtigt werden.

**Tabelle 27: Formen der Insulintherapie**

| Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Charakteristika/Anmerkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Basalinsulin in Kombination mit OAD</b><br>Kombination eines Basalinsulins mit oralen Antidiabetika (in der Regel Metformin)                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>geeignet zum Einstieg in eine Insulintherapie, gute Akzeptanz</li> <li>Senkung der Nüchtern-Glukose</li> <li>Mahlzeiten-unabhängig</li> <li>geringer Schulungsaufwand</li> <li>niedriges Hypoglykämie-Risiko</li> <li>einfaches Monitoring (in der Titrationsphase und bei Notwendigkeit zur Eskalation oder Deeskalation Nüchtern-Glukose-Messung)</li> </ul>      |
| <b>Kombination von Basalinsulin mit s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA mit/ohne orale Antidiabetika</b>                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>einfacher Beginn, einfache Dauertherapie</li> <li>weniger Insulinbedarf</li> <li>weniger starke Gewichtszunahme oder gewichtsneutral</li> <li>mäßige gastrointestinale Verträglichkeit (vor allem initial)</li> </ul>                                                                                                                                               |
| <b>Konventionelle Insulintherapie (CT)</b><br>1-2 Injektionen eines Kombinationsinsulins in fester Mischung                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>einfache Handhabung für Patient*innen und Diabetesteam</li> <li>Schulung notwendig</li> <li>Anpassung der Insulindosis durch den Patienten/die Patientin bei Bewegung und Krankheit möglich, insgesamt aber wenig flexible Therapie</li> <li>mehr Hypoglykämien als mit Basalinsulin allein, aber weniger als mit präprandialer oder intensiver Therapie</li> </ul> |
| <b>Supplementäre Insulintherapie (SIT)</b><br>Meist zu jeder Hauptmahlzeit (1-3) Glukose- und an KH-Mengen-adaptiert s.c. Injektionen (Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga)                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>flexible und spontane Essensgewohnheiten möglich</li> <li>Anpassung an Schichtarbeit und stark wechselnde körperliche Belastung möglich</li> <li>erhöhter Schulungsaufwand</li> <li>relativ hohes Hypoglykämie-Risiko</li> </ul>                                                                                                                                    |
| <b>Intensivierte Insulintherapie (Synonyme: intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT), Flexible Insulintherapie)</b><br>Insulinbedarf wird nach Basal- und Bolus-Insulin aufgeteilt, Faktoren zur KE/BE-Abdeckung werden berechnet und Korrekturen ermittelt.                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe Flexibilität hinsichtlich der Essensgewohnheiten</li> <li>großer Schulungsaufwand</li> <li>schwierigere Handhabung</li> <li>häufiges Glukose-Monitoring</li> <li>Gewichtszunahme</li> <li>höchste Hypoglykämieeigung von allen Insulintherapien</li> </ul>                                                                                                     |
| <b>CSII (Pumpe)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>bei Typ-2-Diabetes selten indiziert</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Tabelle gibt einen Überblick auf Basis eines Expert*innenkonsenses und folgt einem hierarchischen Aufbau mit zunehmender Komplexität und Intensität der Therapie.</li> <li>KH: Kohlenhydrat, KE: Kohlenhydrateinheit, BE: Broteinheit</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Quelle: NVL Typ-2-Diabetes (2023); S.107

**Tabelle 28: Insulinarten**

| Insulin                                                                                             | Anmerkungen                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kurzwirksame Insuline</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| Normalinsulin                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lange Erfahrungen</li> <li>▪ Depotwirkung in höherer Dosierung</li> </ul>                                                                    |
| Insulinanaloga:<br>Aspart<br>Glulisin<br>Lispro                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schnelleres Anfluten, höhere Peakwirkung</li> <li>▪ besseres weil stabileres Pumpeninsulin</li> </ul>                                        |
| <b>Langwirksame Insuline</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| NPH                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lange Erfahrungen</li> <li>▪ Schwenken vor Injektion notwendig (Mischfehler möglich)</li> <li>▪ Variabilität des Wirkungsverlaufs</li> </ul> |
| Insulinanaloga:<br>Degludec<br>Detemir<br>Glargin                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ flaches und dadurch gleichmäßiges Wirkprofil</li> <li>▪ flexible Wahl der Tageszeit für die Gabe möglich</li> </ul>                          |
| Zu einigen Wirkstoffen sind verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkprofil verfügbar. |                                                                                                                                                                                       |

Quelle: NVL Typ-2-Diabetes (2023); S.108

**Kurzwirksame Insuline:** Als kurzwirksame oder prandiale Insuline stehen Normalinsulin und kurzwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. In einem Cochrane-Review wurden kurzwirksame Insulinanaloga mit Normalinsulin verglichen [221]. Eine begleitende Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Gruppen gleich war. Zehn RCTs (n = 2 751) wurden in die Betrachtung mit einbezogen. Die Gesamtmortalität wurde in 6 Studien (n = 2 519) berichtet, war aber nicht primärer Endpunkt. Demnach starben in der Gruppe der Patient\*innen, die mit Normalinsulin behandelt wurden, 3 von 1 247 Patient\*innen (0,2%). In der Gruppe der Patient\*innen unter Therapie mit Analoginsulinen waren es 5 von 1 272 (0,4%) (Peto OR 1,66 (95% KI 0,41; 6,64); Aussagesicherheit der Evidenz moderat, niedrige Ereignisrate). Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte wurden nicht berichtet. Eindeutige Vor- oder Nachteile für eine der Insulinart z. B. in Bezug auf Hypoglykämien ließen sich aus der Analyse nicht ableiten [221].

**Langwirksame Insuline:** Als langwirksame Insuline stehen NPH und langwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. Der Wirkstoff Glargin ist in verschiedenen Formulierungen verfügbar (100 und 300 E/ml). Ob sich hieraus Unterschiede in der Erreichung patientenrelevanter Endpunkte ergeben, wird unter den Autoren kontrovers diskutiert. In der strukturierten Recherche in der Cochrane-Datenbank wurde ein systematischer Review identifiziert, der Insulinanaloga (Insulin glargin 100 E/ml oder Insulin detemir) mit NPH-Insulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verglich [222]. Begleitende antihyperglykämische Therapie war erlaubt, solange sie in beiden Therapiegruppen gleich war. In 8 Studien mit einer Dauer zwischen 24 und 52 Wochen wurden insgesamt 2 293 Patient\*innen untersucht (Insulin glargin 100 E/ml 6 Studien, n = 1 715, Insulin detemir 2 Studien, n = 578). Keine der Studien war darauf ausgelegt, Langzeiteffekte der unterschiedlichen Therapieformen nachzuweisen. Bezüglich der Stoffwechselkontrolle wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Symptomatische und nächtliche Hypoglykämien wurden in der Insulin glargin 100 E/ml-Gruppe seltener berichtet als in der NPH-Gruppe (symptomatisch: Insulin glargin 100 E/ml 379/717 (51,1%), NPH 465/741 (62,8%); RR 0,84 (95% KI 0,75; 0,95); I<sup>2</sup> = 44%, nächtliche Hypoglykämien: Insulin glargin 100 E/ml 180/717 (25%), NPH 280/741 (37,8%); RR 0,66 (95% KI 0,55; 0,80), I<sup>2</sup> = 33%, jeweils 3 Studien, n = 1 458). In den zwei betrachteten Studien waren Hypoglykämien allgemein und nächtliche Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin detemir seltener als unter Therapie mit NPH-Insulin (Hypoglykämien allgemein: Insulin detemir 322/578 (55,7%), NPH 286/402

(71,1%); RR 0,82 (95% KI 0,74; 0,9); I2 = 0,0%; nächtliche Hypoglykämien: Insulin detemir 130/578 (22,5%), NPH 158/402 (39,30%); RR 0,63 (95% KI 0,52; 0,76); I2 = 0,0%, jeweils 2 Studien, n = 980). Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf. Die methodische Qualität der Studien wurde von den Review-Autoren als gering eingeschätzt. In vielen Studien wurde eine Nüchternplasmaglukose im normnahen Bereich bzw. Normbereich angestrebt.

Unterschiede der verschiedenen Insuline bestehen zum Beispiel in der Anflutung und Peakwirkung. Diese Unterschiede im Wirkprofil können in Abhängigkeit der individuellen Lebensgewohnheiten genutzt und als Vor- oder Nachteil gesehen werden. Dementsprechend empfiehlt die Leitliniengruppe neben dem Schema der Insulintherapie auch die Insulinart individuell der Lebenssituation anzupassen (Empfehlung 5-6). So ist beispielsweise für NPH-Insulin eine nächtliche Gabe zu empfehlen. Eine ausführliche Tabelle zu den Eigenschaften der verschiedenen Insuline ist in der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes zu finden [116].

### **Bewertung der langwirksamen Insuline durch die verschiedenen Fachgesellschaften/Organisationen**

Die verschiedenen langwirksamen Insuline werden von den Mitgliedern der Leitliniengruppe unterschiedlich bewertet. Die verschiedenen Positionen werden im Folgenden kurz dargestellt (siehe auch „Abweichende Einschätzungen von DDG/DGIM/DGK/DGfN und DEGAM/AkdÄ/DGP“ im Anhang 9 der NVL).

**DEGAM und AkdÄ** sehen keinen Vorteil langwirksamer Analoginsuline gegenüber NPH-Insulin. Bezüglich des NPH-Insulins bestehen die meisten Erfahrungen, auch im Hinblick auf langfristige Folgen. Der Wirkverlauf entspricht bei Gabe zur Nacht am ehesten der physiologischen Insulinwirkung, so dass der flachere Wirkverlauf der Insulinanaloge nicht als Vorteil zu werten ist. DEGAM und AkdÄ weisen auf die strengen Zielwerte der meisten zugrunde liegenden Studien in dem oben genannten Cochrane-Review [222] hin und sehen die Daten nicht als Beleg für eine Überlegenheit von Insulin glargin und Insulin detemir in Bezug auf Hypoglykämien. Sie gehen davon aus, dass die Gefahr von Hypoglykämien durch NPH aufgrund der strikten Zielwerte überschätzt wird. Es werden Anhaltspunkte aus einer kleinen deutschen Beobachtungsstudie genannt, dass die Therapie mit NPH weder mit nächtlichen Hypoglykämien noch mit Gewichtszunahme verbunden war [223].

**DDG und DGIM** präferieren langwirksame Analoginsuline gegenüber NPH. Als Vorteile werden die geringere Rate an nächtlichen Hypoglykämien, Hypoglykämien insgesamt sowie das flache und stabile Wirkprofil gesehen. Die Einschätzung bezüglich der strengen Zielwerte als Limitation teilen DGIM und DDG nicht. Die Vorteile ermöglichen nach Einschätzung von DGIM und DDG eine flexible Wahl der Tageszeit zur Gabe. Durch die Notwendigkeit, NPH-Insulin vor der Gabe durch Schwenken zu mischen, sind Mischfehler möglich. Die variable Absorption führt darüber hinaus zu Wirkungsschwankungen von Tag zu Tag. DDG und DGIM weisen darauf hin, dass die in der strukturierten Recherche identifizierten und hier betrachteten Studien mehr als 10 Jahre alt sind und lediglich Insulin glargin 100 E/ml und Insulin detemir mit NPH vergleichen. Neuere langwirksame Analoginsuline bzw. Formulierungen (Insulin degludec und Insulin glargin 300 E/ml) werden in den neueren Studien nicht mehr gegen NPH-Insulin getestet, sondern meist gegen Insulin glargin 100 E/ml.

Weitere Informationen zu der jeweiligen Sichtweise der Fachgesellschaften werden in den entsprechenden Anwenderversionen zu finden sein. Eine Gegenüberstellung der divergierenden Bewertungen einiger Aspekte ist im Anhang 9 der NVL zu finden.

### **Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

Bei Patient\*innen mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist eine Therapie mit Metformin kontraindiziert [164]. In Abhängigkeit der metabolischen Situation ist bei dieser Patientengruppe initial häufig eine Insulintherapie indiziert. Dies kann auch nur vorübergehend sein. Es ist wichtig, regelmäßig zu prüfen, ob die Therapie an die Nierenfunktion angepasst ist.

Die Leitliniengruppe schlägt vor, Patient\*innen mit höhergradiger Niereninsuffizienz, bei denen die individuellen Therapieziele nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht worden sind, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation mit einem der folgenden Wirkstoffen zu behandeln (alphabetische Reihenfolge)::

- DPP-4-Inhibitoren oder
- Glinide oder
- GLP-1-RA oder
- Insulin.

Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten Wirkstoffe an (immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion). Die nächste Eskalationsstufe sieht eine Kombination von Basalinsulin mit kurzwirksamem Insulin bzw. eine Intensivierung der Insulintherapie vor.

Die Auswahl der Medikamente erfolgt im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, Kontextfaktoren, sowie Vor- und Nachteile der Wirkstoffe (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Bei dialysepflichtigen Patient\*innen kann eine Anpassung des Insulinschemas an die Behandlungstage mit und ohne Nierenersatztherapie erforderlich sein.

### **Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe**

Neben den oben genannten Wirkstoffgruppen wurden in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes aus 2014 [3] alpha-Glukosidasehemmer, Glinide und Glitazone genannt. Diese Wirkstoffe sind seltenen Sondersituationen vorbehalten und wurden im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht näher betrachtet.

*Anmerkung der Autorin: Der G-BA hat am 17.06.2010 den Beschluss gefasst, die Glinide grundsätzlich von der Verordnung auszuschließen. Folgende Ausnahme (Repaglinid) ist vorgesehen: Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist. Der Beschluss trat am 01.07.2016 in Kraft. Nateglinid: Grundsätzlicher Verordnungsausschluss durch die AM-RL.*

## **Abweichende Einschätzungen von DDG/DGIM/DGK/DGfN und DEGAM/AkdÄ/DGP**

Die vorliegende NVL beschreibt die gemeinsame Sicht der Fachgesellschaften. Einzelne Aspekte der Diagnostik und Therapie werden jedoch unterschiedlich bewertet. An diesen Stellen bleibt die NVL und z. B. der Algorithmus zur Diagnostik und medikamentösen Therapie unscharf. Abweichende Sichtweisen der Fachgesellschaften/Organisationen werden im Folgenden dargestellt. Informationen zu den unterschiedlichen Sichtweisen stammen zu Teilen aus der aktuellen Praxisempfehlung der DDG zur Therapie des Typ-2-Diabetes [232] und zur Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus [99], aus den DEGAM-Anwenderversionen als Addendum zur NVL Typ-2-Diabetes [233,234], sowie den Diskussionen im Rahmen der Leitlinienarbeit (siehe auch [1,8]).

Diese Positionen wurden nicht im Rahmen der NVL konsentiert und durch das NVL-Team nicht inhaltlich überprüft. Es handelt sich um Bewertungen der jeweiligen Fachgesellschaftsgruppen

### **Zu Kapitel 5.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes und Kapitel 5.9 HbA1c-Zielkorridor**

Die Leitliniengruppe hat sich darauf verständigt, HbA1c-Wert-Ziele nicht in den Algorithmus der NVL aufzunehmen. Aus den analysierten Studien und Reviews ließen sich keine klaren Grenzwerte ableiten. Gleichzeitig wird die Evidenz von den Fachgesellschaften teilweise unterschiedlich interpretiert. Voraussetzungen für eine medikamentöse Senkung der Blutglukose, sowie patient\*innen- und wirkstoffspezifische Beeinflussung des HbA1c-Zielbereichs werden wie folgt benannt. Unberührt von den hier vorgeschlagenen Zielwerten bzw. Ziel-Korridoren bleiben die primär gemeinsam mit den Patienten vereinbarten individuellen Therapieziele (siehe Kapitel 2 Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen).

### **Zu Kapitel 5.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes, Abbildung 7**

Divergierende Einschätzungen zum Algorithmus werden im Folgenden dargestellt:

Linke Seite im Algorithmus: Patient\*innen ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse

| Bevorzugtes zweites Medikament, wenn durch Metformin-Monotherapie die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DDG/DGIM/DGK/DGfN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DEGAM/AkdÄ/DGP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Individuelle Wirkstoffwahl unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der Medikamente, Grade der Evidenz für relevante Endpunkte (auch Hypoglykämien), Patient*innencharakteristika und -Präferenzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Bevorzugter Einsatz von Glibenclamid in der niedrigsten effektiven Dosierung<br>Effektivste Blutzuckersenkung abgesehen von Insulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bewertung der verschiedenen Wirkstoffgruppen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>DPP-4-Hemmer:</b> ersetzen in zunehmendem Maße die Therapie mit Sulfonylharnstoffen</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ günstiges Sicherheitsprofil auch bei progredienter Niereninsuffizienz und gute Verträglichkeit (insbesondere bei älteren Menschen wichtig)</li> <li>▪ weitgehend gewichtsneutrale Effekte, vergleichbare glukosesenkende Potenz wie Metformin und die anderen OADs</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>DPP-4-Hemmer:</b> Ausnahmefällen vorbehalten (als Monotherapie bei symptomatischen Patienten, die andere Substanzen nicht vertragen oder ablehnen; siehe Anwenderversion)</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt</li> <li>▪ Einsatz bei Herzinsuffizienz nicht empfohlen</li> <li>▪ additive Senkung des HbA1c bei zusätzlichem Einsatz marginal</li> </ul>                                                                      |
| <p><b>Sulfonylharnstoffe:</b> werden zunehmend durch andere OADs ersetzt</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ höchstes Hypoglykämiepotential aller oralen Antidiabetika (z.T. schwere und prolongierte Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion)</li> <li>▪ bei Patient*innen mit kardiovaskulären und renalen Komplikationen aufgrund der Gefährdung durch schwere Hypoglykämien nicht empfohlen;</li> <li>▪ meist moderate Gewichtszunahme</li> <li>▪ keine Vorteile auf makrovaskuläre Endpunkte, in Studien eher gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</li> </ul> | <p><b>Sulfonylharnstoffe:</b> Glibenclamid, Gliclazid und Glimepirid als bevorzugte Kombinationspartner von Metformin</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kein Schadpotential, solange keine Hypoglykämien auftreten</li> <li>▪ Hypoglykämierisiko als gering einzuschätzen, wenn keine HbA1c-Zielwerte</li> <li>▪ &lt; 7,5% angestrebt werden</li> <li>▪ Gewichtszunahme als gering einzuschätzen</li> <li>▪ Glibenclamid ist eine Substanz mit gesichertem Nutzen aus Endpunktstudien</li> </ul> |

**Bevorzugtes zweites Medikament, wenn durch Metformin-Monotherapie die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden.**

**DDG/DGIM/DGK/DGfN**

**SGLT2-Inhibitoren:**

- eine der präferierten Therapieoptionen als Kombinationswirkstoff von Metformin

**Begründung:**

- effektive antihyperglykämische Substanzen
- günstige Wirkprofil durch geringes Hypoglykämierisiko, Gewichtssenkung, vermehrte Harnsäureausscheidung und Absenkung des systolischen Blutdrucks
- positive Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte in großen kardiovaskulären Endpunktstudien
- Sicherheitsaspekte (z.B. genitale Infektionen, Ketoazidosen) sind zu beachten

**GLP-1-RA:**

- Plasmaglukosesenkung im Mittel stärker als bei den klassischen oralen Antidiabetika; sowie blutdrucksenkende (gering), gewichtsreduzierende Effekte
- kardio- und renoprotektive Effekte
- geringes Hypoglykämierisiko

**DEGAM/AkdÄ/DGP**

**SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA:**

- bei Patient\*innen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen

**Begründung:**

- Bisher ergibt sich aus den Einzelstudien kein ausreichender Nutznachweis bei Patient\*innen ohne kardiovaskuläre Erkrankung (inkonsistente Effekte bei weniger Endpunkten, u.a. Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz bzw. Schlaganfallinzidenz). Allerdings zeigt eine Meta-Analyse von Palmer aus 2021 [238] einen sehr geringen Nutzen hinsichtlich Tod und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen.
- Gefahr von Mykosen in der Genitalregion und Ketoazidosen

**Bevorzugter weiterer Wirkstoff, wenn die Kombination aus Metformin und einem zweiten Blutglukosesenkenden Medikament nicht ausreicht, um individuelle Therapieziele zu erreichen.**

**DDG/DGIM/DGK/DGfN**

Individuelle Wirkstoffwahl (siehe oben)

- Gabe oraler Dreifachkombination (z.B. Metformin + DPP-4-Inhibitor + SGLT2-Inhibitor) kann individuell sinnvoll sein oder
- Beginn einer oralen oder s.c. Gabe von GLP-1-RA vor Insulintherapie erwägen, insbesondere bei erhöhtem Body Mass Index

**DEGAM/ AkdÄ/DGP**

- Dreifachkombinationen möglichst vermeiden
- lässt sich eine Dreifachkombination nicht vermeiden, kommen zusätzlich zu Metformin in Frage:
  - Sulfonylharnstoffe
  - SGLT2-Inhibitoren
  - GLP-1-RA
  - nächtliches Basalinsulin (dann keinen Sulfonylharnstoff einsetzen)

Rechte Seite im Algorithmus: Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung

| DDG/DGIM/DGK/DGfN                                                                                                                                                                                                                                                                    | DEGAM/AkdÄ/DGP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frühzeitige Kombinationstherapie (Metformin plus SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA) anstreben                                                                                                                                                                                            | <p>Initiale Kombinationstherapie nur bei HbA1c-Wert &gt; 7%</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in den Studien untersuchte Patient*innen hatten bereits eine vorbestehende glukosesenkende Therapie. Daten zur initialen Kombinationstherapie bei Therapienaiven Patienten liegen nicht vor</li> <li>Baseline-HbA1c-Wert in den Studien überwiegend &gt; 7%</li> </ul> |
| <b>Bevorzugter weiterer Wirkstoff, wenn die Kombination aus Metformin plus SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA nicht ausreicht, um individuelle Therapieziele zu erreichen</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Individuelle Wirkstoffwahl (siehe oben)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, oder</li> <li>Beginn einer oralen oder s.c. Blutglukosesenkenden Therapie mit GLP-1-RA und/oder Insulin</li> </ul> | Insulin hinzufügen (bevorzugt NPH zur Nacht)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Mitte im Algorithmus: Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse

| <b>Bei welchen Patienten aus dieser Gruppe ist eine initiale Kombinationstherapie aus Metformin und SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA zu empfehlen?</b>                                                                                               |                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DDG/DGIM/DGK/DGfN                                                                                                                                                                                                                                 | DEGAM/AkdÄ/DGP                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient*innen mit klinisch relevanter renaler Erkrankung (eGFR &lt; 60 ml/min und/oder Makroalbuminurie)</li> <li>Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gemäß ESC-Risiko-Rechner</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient*innen mit Makroalbuminurie und HbA1c-Wert &gt; 7,0% (Empagliflozin)</li> </ul> |

## Zu Kapitel 5.5.7 Insulintherapie

### Bevorzugtes langwirksames Insulin

| DDG/DGIM/DGK/DGfN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DEGAM/AkdÄ/DGP                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Langwirksame Analoginsuline</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ flaches Wirkprofil, tageszeitlich flexible Injektion, stabileres Glukoseprofil, geringeres Hypoglykämierisiko</li><li>▪ NPH-Suspension muss geschwenkt werden</li><li>▪ Anmerkung: GLP-1-RA eventuell vor Insulintherapie erwägen</li></ul> | <p>NPH-Insulin zur Nacht</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ lange Erfahrung</li><li>▪ sehr geringes Hypoglykämie-Risiko am Tag, insbesondere wenn HbA1c-Ziel nicht zu niedrig gewählt</li><li>▪ kaum Gewichtszunahme [223]</li></ul> |

## **Fazit: NVL**

### **1. Nicht-medikamentöse Basistherapie**

### **2. Medikamentöse Therapie in Abhängigkeit der Risikosituation**

#### **a) Kein hohes Risiko für diabetesbezogene kardiovaskuläre oder renale Ereignisse**

1. Metformin (Monotherapie)
2. Metformin wird um weitere antidiabetische Medikation ergänzt
  - DDG, DGIM, DGK, DGfN: SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA, DDP4-Hemmer. Sulfonylharnstoffe werden zunehmend durch andere Wirkstoffe ersetzt
  - DEGAM/AkdÄ/DGP: Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid bevorzugte Kombinationspartner
3. Bei Nichterreichen des Therapiezieles bei Kombinationstherapie
  - DDG, DGIM, DGK, DGfN: z.B. Metformin + DDP4 Hemmer + SGLT2-Hemmer (falls individuell sinnvoll)
  - DEGAM/AkdÄ/DGP: Dreifachmediaktion möglichst vermeiden; lässt sich eine Dreifachkombination nicht vermeiden, kommen zusätzlich zu Metformin in Frage:
    - (a) Sulfonylharnstoffe
    - (b) SGLT2-Inhibitoren
    - (c) GLP-1-RA
    - (d) nächtliches Basalinsulin (dann keinen Sulfonylharnstoff einsetzen)  
DPP4-Hemmer nicht als Kombinationspartner genannt

#### **b) Mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung**

1. Metformin + SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA
2. Bei Nichterreichen des Therapiezieles bei Kombinationstherapie
  - DDG, DGIM, DGK, DGfN: Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, oder Beginn einer oralen oder s.c. Blutglukose-senkenden Therapie mit GLP-1-RA und/oder Insulin
  - DEGAM/AkdÄ/DGP: Insulin hinzufügen (bevorzugt NPH zur Nacht)

#### **c) Mit hohem Risiko für diabetesbezogene kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse**

1. Metformin + SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA
  - DDG, DGIM, DGK, DGfN: Patienten mit klinisch relevanter renaler Erkrankung (eGFR < 60 ml/min und/oder Makroalbuminurie) oder Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gemäß ESC-Risiko-Rechner
  - DEGAM/AkdÄ/DGP: Patienten mit Makroalbuminurie und HbA1c-Wert > 7,0% (Empagliflozin)

### **3. Für Patienten, für die eine Indikation zur Insulintherapie besteht**

**a) Patienten, die nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie initial Metforminals Monotherapie erhalten haben und bei denen eine Eskalation gemäß Abb. 6 unzureichend war**

1. Metformin + Basalinsulin

**b) Patienten, die nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie initiale Kombinations-therapie aus Metformin und SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA erhalten haben**

2. Metformin + SGLT2-Hemmer/GLP-1-RA + Basalinsulin

**c) Eskalationstherapie**

3. Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulin

4. Intensivierte Insulintherapie

Bevorzugtes langwirksames Insulin:

a. DDG&DGIM, DGK, DGfN: Langwirksame Analoginsulin

b. DEGAM/AkdÄ/DGP: NPH Insulin zur Nacht

## **4.2 Therapieempfehlungen der AkdÄ**

Mit der NVL liegt eine aktuellere Empfehlung der AkdÄ vor. Diese wird daher berücksichtigt.

### 4.3 IQWiG-Abschlussberichte

Am 19.3. 2022 erschienen der Abschlussbericht A21-167 Dapigliflozin (Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen) (2) sowie am 27.06.2023 der Abschlussbericht zu Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) (3). Diese Berichte sind für den Medikationskatalog nicht relevant, da sie sich auf die Zielgruppe Kinder und Jugendliche beziehen.

#### 4.3.1 Verwendete Abschlussberichte

- Abschlussbericht A05-05C: Glinide zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (4)
- Abschlussbericht A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (5)
- Abschlussbericht A05-04: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (6)
- Abschlussbericht A05-03: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (7)
- Rapid-Report A17-09: Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (8)

#### 4.3.2 Ergebnisse aus Abschlussberichten

##### 4.3.2.1 Glinide zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (4)

Sowohl zu Repaglinid als auch zu Nateglinid liegen ausschließlich Kurzzeitstudien vor. Aus diesen Studien ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen der Glinide. Es ist ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen vorhanden. Es liegen allerdings nur Vergleichsstudien gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffen vor. Im Vergleich zu diesen Therapieoptionen gibt es auch keinen Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden der Glinide. Weder zu Repaglinid noch zu Nateglinid lagen Langzeitstudien vor, die auf die Untersuchung von mikro- oder makrovaskulären Folgeerkrankungen ausgerichtet waren. Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung ergab sich für beide Glinide kein Beleg für einen Unterschied im Schadenpotenzial im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide.

*Anmerkung der Autorin:*

*Der G-BA hatte am 17.06.2010 den Beschluss gefasst, die Glinide grundsätzlich von der Verordnung auszuschließen. Folgende Ausnahme war vorgesehen: Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.*

*Den Beschluss wurde durch das BMG 2011 mit der Begründung beanstandet, dass der G-BA für die erforderliche vergleichende Bewertung der Unzweckmäßigkeit oder Unwirtschaftlichkeit der Glinide gegenüber Therapiealternativen keine hinreichenden Belege ermittelt habe. Nach der neuen Rechtslage durch das AMNOG kann der G-BA nach § 92 Abs. 1 SGB V die Verordnung von Arzneimitteln nur einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.*

*Gegen diese Beanstandung klagte der G-BA mit Erfolg. Das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg kam in seinem Urteil vom 27.05.2015 (Az.: L 7 KA 44/11 KL) zu dem Ergebnis, dass die vom BMG verfügte Beanstandung des Beschlusses rechtswidrig war.*

*Im Ergebnis des Rechtsstreits wurde der Beschluss des G-BA vom 17.06.2010 nunmehr veröffentlicht und trat zum 01.07.2016 in Kraft.*

#### 4.3.2.2 Glitazone zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (5)

Für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Im Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Dem steht gegenüber, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen vorliegt.

*Anmerkung der Autorin:*

*Rosiglitazon: Seit November 2010 ruht auf Anordnung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland die Verkehrsfähigkeit für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosiglitazon. Ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis war seitens des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur als insgesamt ungünstig eingestuft worden (kardiovaskuläre Risiken, gehäufte Herzinsuffizienzen).*

*Pioglitazon: Vor dem Hintergrund dieses Abschlussberichts sind Glitazone durch die AM-RL (Anlage III, Ziffer 49) seit dem 01.04.2011 grundsätzlich nicht zu Lasten GKV verordnungs-fähig.*

#### 4.3.2.3 Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (6)

Es existieren keine überzeugenden Belege für eine Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes Typ 2. Hinsichtlich ihrer langfristigen, potenziellen, nützlichen und schädlichen Effekte, sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht ausreichend untersucht.

*Anmerkung der Autorin:*

*Die AM-RL (Anlage III, Ziffer 33) schließt schnell wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 von der Verordnungsfähigkeit aus, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Der Verordnungs Ausschluss gilt nicht für Patienten*

- *mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin*
- *bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt*
- *bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.*

#### 4.3.2.4 Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 (7)

##### **Insulin Glargin vs. NPH-Insulin**

Intensivierte Insulintherapie: kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Basalunterstützte Therapie mit oralen Antidiabetika: kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin im Falle einer optimierten Anwendung von NPH-Insulin. In den Studien zur basalunterstützten Therapie war die geforderte und in der Praxis durchgeführte

Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten nicht möglich. Unterschiede zeigten sich in Studien, in denen NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben wurde. In diesen Studien zeigten sich bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung ein Beleg für eine Überlegenheit von Insulin Glargin abends gegenüber NPH-Insulin abends sowie ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends. Weiterhin ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und schweren Hypoglykämien (nächtlich und gesamt) ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends.

Aus einer Langzeitstudie, in der Insulin Glargin einmal täglich und NPH-Insulin zweimal täglich im Rahmen verschiedener Therapieschemata angewendet wurden, ergibt sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen. Aus dieser Studie ergibt sich jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Glargin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht.

### **Insulin Detemir vs. NPH-Insulin**

Intensivierte Insulintherapie: kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Basalunterstützte Behandlung mit oralen Antidiabetika: kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Bei der einmal täglichen Anwendung sowie bei der zweimal täglichen Anwendung zeigte sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung. Weiterhin zeigt sich bei der zweimal täglichen Anwendung von Insulin Detemir und NPH-Insulin ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien insgesamt und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

### **Insulin Detemir vs. Insulin Glargin**

Weder für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika noch im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen eines der Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der beiden Insulinanaloga.

Bezüglich Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle ergab sich der Beleg für einen höheren Schaden durch Insulin Detemir.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin ist generell nicht ausreichend untersucht.

*Anmerkung der Autorin:*

*Vor dem Hintergrund des IQWiG-Abschlussberichts hat der G-BA den folgenden Beschluss gefasst. Die AM-RL (Anlage III, Ziffer 33a) schließt lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Typ 2 von der Verordnungsfähigkeit aus, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Diese Regelungen gelten nicht für*

- *Eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.*
- *Patienten mit Allergie gegen den intermediär wirkende Humaninsuline*

#### **4.3.2.5 Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (8)**

Bei der Studie LEADER handelt es sich um eine vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von  $\geq 7,0\%$  und einem Alter von mindestens 50 Jahren. Bei Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, bei Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend. Insgesamt wurden 9340 Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Liraglutid 0,6 mg oder mit Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurde.

In der Studie zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Liraglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte, die sich jedoch nach Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn unterschieden.

Bei Patienten mit einer  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  überwiegen in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid in Bezug auf Mortalität, kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität, stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz (für letzteren Endpunkt nur bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung) und symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose  $< 56 \text{ mg/dl}$ ) die Nachteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts deutlich.

Auch bei Patienten mit einer  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  überwiegen in der Studie LEADER die Vorteile von Liraglutid in Bezug auf Mortalität, stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz (für letzteren Endpunkt nur bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung) und symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose  $< 56 \text{ mg/dl}$ ) die Nachteile hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts sowie Abbrüchen wegen SUEs oder nicht schwerwiegenden MESIs.

Die Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund erheblicher Limitationen der Studie zu sehen: Es ist nicht erkennbar, dass die Vorgaben im Studienprotokoll zur Blutzucker- und Blutdrucksenkung ausreichend berücksichtigt wurden und die Therapie im Studienverlauf sachgerecht eskaliert wurde. Trotz identischer Vorgaben zur HbA1c-Zielwert-Erreichung und zur Optimierung der Standardtherapie für beide Behandlungsgruppen war die HbA1c-Wertsenkung in der Vergleichsgruppe zu jedem Zeitpunkt der Studie deutlich geringer ausgeprägt als in der Liraglutidgruppe. Auch die Senkung des systolischen Blutdrucks war in der Interventionsgruppe durchweg stärker als in der Kontrollgruppe.

### Fazit: Abschlussberichte IQWiG

**Glinide:** Aufgrund fehlender patientenrelevanter Endpunkte besteht nach Auffassung des IQWiG kein Hinweis auf einen Nutzen der Glinide. Zudem ergibt die Evidenz keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber anderen OAD. Der Beschluss des G-BA, die Glinide in der Verordnungsfähigkeit einzuschränken, wurde vom BMG beanstandet. Gegen die Beanstandung hat der G-BA mit Erfolg geklagt, so dass der Beschluss vom 17.06.2010 zur Verordnungseinschränkung der Glinide veröffentlicht werden konnte und zum 01.07.2016 in Kraft trat.

**Glitazone:** In Deutschland ruht die Verkehrsfähigkeit von Rosiglitazon-haltigen Präparaten (Einstufung einer negativen Nutzen-Risiko-Bilanz durch das BfArM).

Es besteht ein grundsätzlicher Verordnungsauusschluss durch die Anlage III der AM-RL für Pioglitazon-haltige Arzneimittel.

**Schnell wirkende Insulin-Analoga:** Grundsätzlich kein Zusatznutzen gegenüber schnell wirkendem Humaninsulin. Es besteht – von wenigen Ausnahmen abgesehen (z.B. Allergien gegen Humaninsulin) – ein grundsätzlicher Verordnungsauusschluss durch die AM-RL für schnell wirkende Insulinanaloga, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind.

**Lang wirkende Insulin-Analoga:** Grundsätzlich kein Zusatznutzen gegenüber intermediär wirkendem Humaninsulin. Es besteht – von wenigen Ausnahmen abgesehen (z.B. Glargin: hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bei intensivierten Patienten; Allergien gegen Humaninsulin) – ein grundsätzlicher Verordnungsauusschluss durch die AM-RL für lang wirkende Insulinanaloga, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind.

**Liraglutid:** In der LEADER-Studie ist ein statistisch signifikanter Vorteil von Liraglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte (Gesamtmortalität und anderen Morbiditätsendpunkten) sowie symptomatischer Hypoglykämien nachgewiesen worden. Die Effekte waren bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion stärker ausgeprägt. Bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (wie Übelkeit und Erbrechen) zeigten sich dagegen statistisch signifikante Nachteile. Die Studie hat laut Auffassung des IQWiG deutliche Limitationen: So sei u.a. im Vergleichsarm die blutzuckersenkende Therapie unzureichend angepasst worden.

#### 4.4 Therapiehinweise des G-BA

- Repaglinid-Therapiehinweis nach IV der AM-RL vom 01.04.2000  
*Der Therapiehinweis wurde mit Beschluss vom 17.06.2016 aufgehoben.* (9)
- Exenatide-Therapiehinweis nach Anlage IV der AM-RL vom 27.11.2008 (10)
- Sitagliptin-Therapiehinweis nach Anlage IV der AM-RL vom 30.07.2008  
*Der Therapiehinweis wurde mit Beschluss vom 17.03.2016 aufgehoben.* (11)
- Vildagliptin-Therapiehinweis nach Anlage IV der AM-RL vom 25.04.2009  
*Der Therapiehinweis wurde mit Beschluss vom 17.03.2016 aufgehoben.* (12)
- Beschluss des Therapiehinweises zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren zur Einleitung des  
Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010. (13)  
*Das Stellungnahmeverfahren wurde mit Beschluss vom 17.03.2016 eingestellt (14). Der  
Therapiehinweis ist somit nicht in Kraft getreten.*

##### 4.4.1 Exenatide (10)

Der Einsatz von Exenatide sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist.

##### **Fazit: Therapiehinweis G-BA**

**Exenatide:** Beschränkung auf die Fälle, bei denen die orale Therapie ausgeschöpft ist, massives Übergewicht mit entsprechender Insulinresistenz besteht und bei Gabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und Insulinresistenz zu rechnen ist.

## 4.5 Beschlüsse zur Frühen Nutzenbewertung

Nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) unterliegen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die seit dem 01.01.2011 in Verkehr gebracht werden, der frühen Nutzenbewertung (FNB). Darüber hinaus bestand für den G-BA die Möglichkeit, auch Arzneimittel für eine Bewertung vorzusehen, die vor dem 01.01.2011 in Verkehr kamen (Bestandsmarktaufruf). Dieser Bestandsmarktaufruf wurde mit dem 14. SGB-V-Änderungsgesetz rückgängig gemacht. Das Gesetz trat zum 01.04.2014 in Kraft. Bereits getroffene Beschlüsse zu Arzneimitteln aus dem Bestandsmarkt haben jedoch Bestand.

### 4.5.1 Linagliptin (Trajenta®)

Das pharmazeutische Unternehmen (pU) hat das Präparat offiziell nach Inkrafttreten des AMNOG in den Verkehr gebracht, es unterliegt daher dem Verfahren der FNB. Der pU hat jedoch die Entscheidung getroffen, den deutschen Markt nicht zu beliefern. Linagliptin-haltige Präparate sind daher in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

#### 4.5.1.1 Beschluss des G-BA vom 21.02.2013 (15)

Der Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen,
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

#### **Anwendungsgebiet A: Linagliptin (Monotherapie), wenn Metformin kontraindiziert oder unverträglich ist**

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für die Monotherapie konnten vom pU keine direkt vergleichenden Studien vorgelegt werden. Die zum indirekten Vergleich eingereichten Studien waren nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet.

#### **Anwendungsgebiet B: Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es lagen zwar Daten aus einer direkt vergleichenden Studie vor, in welcher jedoch ausschließlich im Vergleichsarm (Sulfonylharnstoff + Metformin) nach einem am unteren Ende des Zielkorridors liegenden Zielwert titriert wurde, im Linagliptin-Arm dagegen nicht. Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass der Vorteil im Linagliptin-Arm bezüglich der Hypoglykämien durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in beiden Armen bedingt ist. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität vor.

### **Anwendungsgebiet C: Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für die Dreifachkombinationstherapie konnten vom pU keine direkt vergleichenden Studien vorgelegt werden. Die zum indirekten Vergleich eingereichten Studien waren nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet.

#### **4.5.1.2 Beschluss des G-BA vom 16.05.2013 (16)**

Das Anwendungsgebiet von Linagliptin wurde zwischenzeitlich erweitert.

Linagliptin ist zudem indiziert:

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

### **Anwendungsgebiet D: Kombinationstherapie: Linagliptin + Insulin + ggf. Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat kein Dossier eingereicht, in der Rechtsfolge gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

*Anmerkung der Autorin: Linagliptin-haltige Monoarzneimittel sind in Deutschland nicht in Verkehr.*

## **4.5.2 Saxagliptin und Fixkombination Saxagliptin/Metformin**

### **4.5.2.1 Saxagliptin**

Die Nutzenbewertung von Saxagliptin ist Teil der Bewertung des Bestandsmarktes für DPP-4-Inhibitoren, die der G-BA am 07.06.2012 beschlossen hat. Für Saxagliptin als Monopräparat lag eine Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 1.10.2013 vor (17). Dieser Beschluss war befristet, da es bislang keine Langzeitstudien mit kardiovaskulären Endpunkten gab. Inzwischen wurde auf der Grundlage einer solchen Endpunktstudie (SAVOR-TIMI 53) eine neue Nutzenbewertung durchgeführt. Hierzu hat der G-BA am 15.12.2016 einen Beschluss gefasst.

#### **4.5.2.1.1 Beschluss des G-BA vom 15.12.2016 – Neubewertung nach Fristablauf (18)**

Der DPP-4-Inhibitor (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor) Saxagliptin (Onglyza®) ist als orale Zweifachkombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes Typ 2 seit 2009 zugelassen. Zudem besitzt das Präparat eine Zulassung für die orale Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Onglyza® ist darüber hinaus zugelassen in der Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin).

### **Anwendungsgebiet A: Saxagliptin + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Studien mit Glipizid wurden ebenfalls berücksichtigt. *Anmerkung der Autorin: Präparate mit dem Wirkstoff Glipizid sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Im ersten Beschluss vom 01.10.2013 hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt. Hintergrund hierfür war ein statistisch signifikanter Vorteil für Saxagliptin + Metformin im Hinblick auf bestätigte nicht schwere Hypoglykämien, der sich in Studien gegenüber der zVT zeigte. Dieser Beschluss war befristet, da es keine Daten aus Studien mit kardiovaskulären Endpunkten gab. Für den neuen Beschluss lag die Studie (SAVOR-TIMI 53) vor, in der kardiovaskuläre Endpunkte untersucht wurden. In der SAVOR-TIMI 53 ergaben sich für den primären Endpunkt MACE (Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (ischämisch)) keine Vor- oder Nachteile von Saxagliptin im Vergleich zur zVT. Im Hinblick auf den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Saxagliptin. Darüber hinaus bestätigte sich auch der Vorteil bezüglich der Hypoglykämien in der SAVOR-TIMI 53 nicht. Vor diesem Hintergrund ist der im befristeten Beschluss festgestellte Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nicht mehr gerechtfertigt.

#### **Anwendungsgebiet B: Saxagliptin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es liegen keine relevanten Daten aus direkten Vergleichsstudien oder indirekten Vergleichen für Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff gegenüber der zVT vor. Somit ist ein Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet B nicht belegt.

#### **Anwendungsgebiet C: Saxagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es liegen keine relevanten Daten aus direkten Vergleichsstudien oder indirekten Vergleichen für Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zVT vor. Somit ist ein Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet C nicht belegt.

#### **Anwendungsgebiet D: Saxagliptin + Insulin + ggf. Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT: Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin).

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Aus der SAVOR-TIMI 53 lässt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet ableiten. Eine weitere Studie war aufgrund von methodischen Mängeln nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

*Anmerkung der Autorin: Zwischenzeitlich wurde Saxagliptin auch für die Monotherapie zugelassen. Vor dem Hintergrund der gesetzlichen Änderung (Aufhebung des Bestandsmarktaufrufs) wurde dieses Anwendungsgebiet nicht mehr bewertet (Beschluss des G-BA vom 17.04.2014).*

#### **4.5.2.2 Fixkombination Saxagliptin/Metformin**

Saxagliptin/Metformin (Komboglyze®) unterliegt dem regulären Verfahren der FNB, da die Fixkombination nach dem 01.01.2011 – dem In-Kraft-Treten des AMNOG – in Deutschland in Verkehr gebracht wurde. Der Beschluss vom 02.05.2013 war vor dem Hintergrund fehlender Daten zu kardiovaskulären Endpunkten befristet (19). Er wurde durch den neuen G-BA-Beschluss vom 15.12.2016 aufgehoben. (Hinweis: Die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist nicht Bestandteil des hier zugrundeliegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin/Metformin. Der Beschluss vom 01.10.2013 ist nach wie vor gültig.)

#### **4.5.2.2.1 Beschluss des G-BA vom 15.12.2016 – Neubewertung nach Fristablauf (20)**

Die Fixkombination ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind. Die Fixkombination besitzt zudem eine Zulassung für die Dreifachkombinationstherapie mit Insulin.

##### **Anwendungsgebiet A: Saxagliptin/Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Studien mit Glipizid wurden ebenfalls berücksichtigt. *Anmerkung der Autorin: Präparate mit dem Wirkstoff Glipizid sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung: Im ersten Beschluss vom 02.05.2013 hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT festgestellt. Hintergrund hierfür war ein statistisch signifikanter Vorteil für Saxagliptin/Metformin im Hinblick auf bestätigte nicht schwere Hypoglykämien, der sich in zwei vorgelegten Studien gegenüber der zVT zeigte. Dieser Beschluss war jedoch befristet, weil Daten aus Studien mit kardiovaskulären Endpunkten nicht vorlagen. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, konnten die offenen Fragestellungen weiterhin nicht beantwortet werden.

Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Saxagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend, um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen.

##### **Anwendungsgebiet B: Saxagliptin/Metformin + Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Weder die SAVOR-TIMI 53 noch eine weitere Studie waren geeignet, um daraus einen Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation abzuleiten.

#### **4.5.2.2.2 Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 (21)**

Das Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin wurde zwischenzeitlich erweitert.

Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d.h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

##### **Anwendungsgebiet C: Saxagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die in den indirekten Vergleich einbezogenen Studien sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen zu belegen.

#### 4.5.2.2.3 Beschluss des G-BA vom 01.02.2018 (22)

##### **Anwendungsgebiet: Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffe**

Komboglyze® ist seit dem 26. Juni 2017 für ein neues Anwendungsgebiet zugelassen. Es kann eingesetzt werden in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind. Der Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffe. Die Kombination mit Insulin und Sulfonylharnstoff wurden bereits vom G-BA bewertet.

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin (Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zu Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren) *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid (Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zu Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren) *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin und Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung: Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

#### 4.5.3 Sitagliptin und Fixkombination Sitagliptin/Metformin

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin ist Teil der Bewertung des Bestandsmarktes für DPP-4-Inhibitoren, die am 07.06.2012 vom G-BA beschlossen wurde.

##### 4.5.3.1 Sitagliptin

Für Sitagliptin lag eine Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 vor (23). Dieser Beschluss war jedoch befristet, da es bislang keine Studien mit kardiovaskulären Endpunkten gab. Inzwischen wurde auf der Grundlage einer solchen Endpunktstudie (TECOS) eine neue Nutzenbewertung durchgeführt. Hierzu hat der G-BA am 15.12.2016 einen Beschluss gefasst. Dieser neue Beschluss für das Anwendungsgebiet B Sitagliptin + Metformin wurde bis zum 15.06.2018 befristet.

##### **Beschluss des G-BA vom 15.12.2016 – Neubewertung nach Fristablauf (24)**

Der DPP-4-Inhibitor Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus als Monotherapie, als orale Zweifachtherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion oder als orale Dreifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin oder einem Thiazolidindion und Metformin oder zusätzlich zu Basalinsulin (mit und ohne Metformin), wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

##### **Anwendungsgebiet A: Sitagliptin Monotherapie, wenn Metformin nicht geeignet oder unverträglich**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).

Studien mit Glipizid werden ebenfalls berücksichtigt. *Anmerkung der Autorin: Präparate mit dem Wirkstoff Glipizid sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Patienten, die Sitagliptin in Monotherapie erhalten, wurden in der Studie TECOS nicht untersucht, weshalb zur Bewertung des Zusatznutzens diese Studie nicht herangezogen werden konnte. Auch die eingereichten Daten aus weiteren Studien waren nicht geeignet, um daraus einen Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation abzuleiten.

### **Anwendungsgebiet B: Sitagliptin + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Ergebnis: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung: Die vorgelegten Ergebnisse der Langzeitstudie TECOS adressieren die offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses vom 01.10.2013 im Hinblick auf die fehlenden Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität. Auch wenn Aussagen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Therapieregimen aus dieser Studie nicht direkt abgeleitet werden können, da ausschließlich Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unterschiedlicher Diabetesstadien und -therapien eingeschlossen und patientenindividuell behandelt wurden, so liefert sie doch in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung neue Erkenntnisse.

Insgesamt ergeben sich aus der TECOS-Studie keine belastbaren Unterschiede hinsichtlich der patientenrelevanten und insbesondere der kardiovaskulären Endpunkte. Die Vorteile hinsichtlich der symptomatischen Hypoglykämien, die sich aus den anderen vorgelegten Studien für die Patientenpopulation Sitagliptin in Kombination mit Metformin ableiten, können durch diese Langzeitdaten weder bestätigt und noch widerlegt werden, da der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt wie auch für schwere Hypoglykämien keine geeigneten Daten vorgelegt hat. Im Hinblick auf die Retinopathien zeigte sich in der TECOS-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sitagliptin. Die Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung jedoch nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden. Zwar zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin im Hinblick auf Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien. Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung waren jedoch für beide Behandlungsarme im Dossier nicht aufgeführt, so dass dieses Ergebnis nicht abschließend bewertet werden kann.

Somit wirft die TECOS Studie weitere Fragestellungen in Bezug auf die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Sitagliptin auf. In der Gesamtschau verbleibt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin im Hinblick auf bestätigte symptomatische Hypoglykämien, der sich in drei anderen Studien zeigte. Der Beschluss für dieses Anwendungsgebiet wurde erneut bis zum 01.10.2018 befristet.

*Anmerkung der Autorin: Der Beschluss zu diesem Teilanwendungsgebiet wurde durch den Beschluss vom 22.03.2019 ersetzt.*

### **Anwendungsgebiet C: Sitagliptin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ggf. nur Humaninsulin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Studien vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet gewesen wären.

### **Anwendungsgebiet D: Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Studien vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet gewesen wären.

#### **Anwendungsgebiet E: Sitagliptin + Insulin + ggf. Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin ggf. nur Humaninsulin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: In Anbetracht dieser methodischen Mängel kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für diese Patientenpopulation keine relevanten Daten vorliegen.

#### **Beschluss des G-BA vom 22.03.2019 – Neubewertung nach Fristablauf (25)**

##### **Anwendungsgebiet B: Sitagliptin + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid (nur bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung)

Ergebnis: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung: Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Sitagliptin in Kombination mit Metformin nach Ablauf Befristung. Die Befristung des Beschlusses vom 15.12.2016 resultierte aus fehlenden aussagekräftigen Daten zur Bewertung der diabetischen Retinopathien, Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien. Um die Befristungsaufgaben zu adressieren, legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zu den bereits im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Studien TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 neue Auswertungen der Studien HARMONY 3, P803, und P024 zum Endpunkt „diabetische Retinopathien“ sowie neue Daten der Studie HARMONY 3 zum Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe“ vor. Darüber hinaus reicht er weitere Untersuchungen zu RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Beobachtungsstudien mit dem Wirkstoff Sitagliptin zum Endpunkt diabetische Retinopathien ein und stellt zudem eine Metaanalyse der RCTs mit Sitagliptin zum diesem Endpunkt dar. Diese weiteren Untersuchungen eignen sich aufgrund der zum Teil zu kurzen Studiendauer und einer nicht auf die Fragestellung angepassten Recherche nicht zur Beantwortung der Befristungsaufgaben. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die vorgelegten Analysen zur Studie TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 herangezogen.

In Bezug die Mortalität lässt sich aus den Daten der Studien kein Zusatznutzen für Sitagliptin ableiten.

In der Kategorie Morbidität lassen sich aus den Daten der Studien keine positiven oder negativen Effekte für Sitagliptin valide ableiten. Die in der TECOS Studie im Endpunkt Retinopathie festgestellten statistisch signifikanten Unterschiede zu Ungunsten von Sitagliptin bei nicht abschließend bewertbarer Operationalisierung wurden durch die vorgelegten weiteren Daten nicht gestützt. Zwar sind die in den Studien vorgenommenen Operationalisierungen der Retinopathien zum Teil nicht abschließend beurteilbar, dennoch sieht der G-BA die Befristungsaufgaben als ausreichend adressiert und beantwortet.

Zur Lebensqualität liegen aus den Studien keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen verbleiben statistisch signifikante Unterschiede im Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zu Gunsten von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen, insbesondere auf Basis der Studien HARMONY 3 und P803 und P024, die als gering eingestuft werden.

Aufgrund verschiedener Unsicherheiten in den vorgelegten Studien, z.B. in Bezug auf die durchgeführten Titrationsschritte der Sulfonylharnstoffe oder in Bezug auf den HbA1c Wert der eingeschlossenen Patienten, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau wird für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) festgestellt. Der Beschluss wurde nicht mehr befristet.

Der Beschluss vom 15.12.2016 für das Anwendungsgebiet B wird durch diesen Beschluss überschrieben.

#### **4.5.3.2 Sitagliptin/Metformin**

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin ist Teil der Bewertung des Bestandsmarktes für DPP-4-Inhibitoren, die am 07.06.2012 vom G-BA beschlossen wurde.

Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin lag eine Nutzenbewertung mit Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 vor (26). Dieser Beschluss war jedoch befristet, da Ergebnisse von Studien mit kardiovaskulären Endpunkten noch nicht vorlagen. Inzwischen wurde auf der Grundlage einer solchen Endpunktstudie (TECOS) eine neue Nutzenbewertung durchgeführt. Hierzu hat der G-BA am 15.12.2016 einen Beschluss gefasst.

#### **Beschluss des G-BA vom 15.12.2016 – Neubewertung nach Fristablauf (27)**

Die Fixkombination Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Darüber hinaus ist es in der Dreifachtherapie mit Sulfonylharnstoff sowie als zusätzliche Gabe zu Insulin zugelassen.

#### **Anwendungsgebiet A: Sitagliptin/Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquate Auswertung vorgelegt, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen. Es fehlen weiterhin Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum Sicherheitsprofil. Die Daten aus dem Erstbeschluss sind nicht hinreichend, um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen.

#### **Anwendungsgebiet B: Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet gewesen wären.

#### **Anwendungsgebiet C: Sitagliptin/Metformin + Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die vorgelegte Studie war aufgrund methodischer Mängel nicht für einen Nachweis des Zusatznutzens geeignet.

#### **4.5.4 Vildagliptin und Fixkombination Vildagliptin/Metformin**

##### **4.5.4.1 Vildagliptin**

Die Nutzenbewertung von Vildagliptin ist Teil der Bewertung des Bestandsmarktes für DPP-4-Inhibitoren, die am 07.06.2012 vom G-BA beschlossen wurde.

##### **4.5.4.1.1 Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 (28)**

Der DPP-4-Inhibitor Vildagliptin (Galvus®, Jalra®, Xiliarx®) ist zugelassen zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2:

als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist

in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin, einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit einem Thiazolidindion.

##### **4.5.4.2 Kombination mit Insulin (+ ggf. Metformin)**

##### **Anwendungsgebiet A: Vildagliptin als Monotherapie, wenn Metformin nicht geeignet oder unverträglich**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht zum Nachweis eines Zusatznutzenes geeignet.

##### **Anwendungsgebiet B: Vildagliptin + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es lagen zwar Daten aus einer direkt vergleichenden Studie vor, in der jedoch nur der Vergleichsarm (Sulfonylharnstoff + Metformin) nach einem am unteren Ende des Zielkorridors liegenden Zielwert titriert wurde. Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass der Vorteil im Vildagliptin-Arm bezüglich der Hypoglykämien durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in beiden Armen bedingt ist. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität vor.

##### **Anwendungsgebiet C: Vildagliptin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ggf. nur Humaninsulin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat keine Daten vorgelegt. In der Rechtsfolge ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Der Beschluss in diesem Teilanwendungsgebiet wurde durch eine erneute Nutzenbewertung abgelöst (Beschluss vom 21.05.2015). (29)

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ggf. nur Humaninsulin

Ergebnis: Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU legte eine randomisierte, kontrollierte Studie (BENEFIT) vor, in der Vildagliptin mit NPH-Insulin jeweils zusätzlich zu einer bestehenden Glimepirid-Therapie über 24 Wochen direkt verglichen wurde. Die Patienten der Studie erhielten nach Randomisierung entweder 50 mg/Tag Vildagliptin (fixe Dosierung) oder NPH-Insulin. Dabei wurde die Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert der Patienten ( $\geq 100$  mg/dl) nach 2 oder 4 Wochen Behandlung erhöht. Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptin-Arm. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm gegenüber dem Interventionsarm durch die intensive Titration des NPH-Insulins bedingt ist und damit zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere bei den Hypoglykämien, führt. Darüber hinaus zeigte sich in keinem relevanten Endpunkt - darunter auch bei den symptomatischen und bestätigten Hypoglykämien - ein statistisch signifikanter Unterschied.

#### **Anwendungsgebiet D: Vildagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat keine Daten vorgelegt. In der Rechtsfolge ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### **Anwendungsgebiet E: Vildagliptin + Insulin + ggf. Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die Studie war zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet, da im Vergleichsarm keine individuelle Anpassung der Insulintherapie gestattet war.

#### **4.5.4.3 Vildagliptin/Metformin**

Die Nutzenbewertung von Vildagliptin/Metformin ist Teil der Bewertung des Bestandsmarktes für DPP-4-Inhibitoren, die am 07.06.2012 vom G-BA beschlossen wurde.

##### **4.5.4.3.1 Beschluss des G-BA vom 01.10.2013 (30)**

Die Kombination Vildagliptin/Metformin (Eucreas®, Icandra®, Zomarist®) ist für die Behandlung des Diabetes Typ 2 bei Patienten indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

#### **Anwendungsgebiet A: Vildagliptin/Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es lagen zwar Daten aus einer direkt vergleichenden Studie vor, in der jedoch nur der Vergleichsarm (Sulfonylharnstoff + Metformin) nach einem am unteren Ende des Zielkorridors liegenden Zielwert titriert wurde. Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass der Vorteil im Vildagliptin-Arm bezüglich der Hypoglykämien durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in beiden Armen bedingt ist. Darüber hinaus liegen keine Daten zur Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität vor.

## **Anwendungsgebiet B: Vildagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat keine Daten vorgelegt. In der Rechtsfolge ist der Zusatznutzen nicht belegt.

## **Anwendungsgebiet C: Vildagliptin/Metformin + Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die Studie war zum Nachweis des Zusatznutzens nicht geeignet, da im Vergleichsarm keine individuelle Anpassung der Insulintherapie gestattet war.

## **4.5.5 Dapagliflozin und Fixkombination Dapagliflozin/Metformin**

### **4.5.5.1 Dapagliflozin**

#### **4.5.5.1.1 Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 (31)**

Der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin (Forxiga®) ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.

Der Beschluss vom 19.12.2019 ersetzt alle bereits gefassten Beschlüsse von 2013 und 2018.

Im Juni 2013 hatte der G-BA bereits eine Nutzenbewertung für Dapagliflozin (Forxiga®) durchgeführt und den Beschluss gefasst, dass für jede Therapiesituation (Mono- oder Kombinations-therapie) ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT nicht belegt ist (32). Im Juni 2018 hat der G-BA für die Kombination von Dapagliflozin + Metformin auf Grundlage neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse einen Zusatznutzen wiederum als nicht belegt angesehen (33).

Der pharmazeutische Unternehmer hat für das neue Verfahren einen Antrag auf Neubewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gestellt, da mittlerweile die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudie DECLARE TIMI 58 vorliegen.

Der G-BA hat dem Antrag stattgegeben und folgende zVT festgelegt:

- a) Monotherapie, wenn eine Anwendung von Metformin nicht geeignet ist: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- b) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: Metformin + Sulfonylharnstoff oder Metformin + Empagliflozin
- c) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup>
- d) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

---

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Die Studie DECLARE TIMI 58 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Eingeschlossen wurden Erwachsene  $\geq 40$  Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  bis  $< 12\%$  sowie einem hohen kardiovaskulären Risiko. Ein hohes kardiovaskuläres Risiko lag vor, falls bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung bestand oder falls bei Frauen über 60 Jahre bzw. Männern über 55 Jahre mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorlag (Dyslipidämie, Hypertonie oder Raucher).

Insgesamt wurden 17.160 Patienten randomisiert im Verhältnis von 1:1 einer Behandlung mit 10 mg Dapagliflozin (N = 8.582) oder Placebo (N = 8.578) zugeteilt. Die antidiabetische Begleitbehandlung sollte nach Ermessen des Prüfarztes sowie nach lokalen Leitlinien und Standards angepasst werden, um die empfohlenen glykämischen Zielwerte zu erreichen. Demnach waren die Prüfarzte in der Studie angehalten, einen patientenindividuellen HbA1c-Wert von  $< 7,0\%$  anzustreben, mit weniger stringenten Zielwerten bei einigen Patienten, z.B. mit schweren Hypoglykämien in der Vergangenheit oder schweren Komorbiditäten. U. a. war eine Behandlung mit anderen SGLT2-Hemmer (z.B. Empagliflozin) zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsarmen eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechend den lokalen Standards vorgesehen (z.B. Antihypertensiva, Antikoagulanzen, Lipidsenker). In der Studie zeigten sich folgende Ergebnisse: Hinsichtlich der Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfälle zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. In Bezug auf die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz und Nierenerkrankung sowie SUE zeigten sich Vorteile von Dapagliflozin + SOC gegenüber SOC. Dem gegenüber stand eine erhöhte Rate an Abbrüchen wegen UE sowie diabetischen Ketoazidosen unter Dapagliflozin. Die Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Im G-BA wurde gegen die Stimmen des GKV-SV folgender Beschluss gefasst:

a) Monotherapie, wenn eine Anwendung von Metformin nicht geeignet ist:

a1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

a2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. In die DECLARE TIMI 58 waren nur wenig Patienten eingeschlossen, die eine Monotherapie erhielten (1,9 % der Patienten).

b) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

b1): Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

b2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

c1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

c2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

d) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

d1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

d2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Die Größe der Effekte war nicht in einem Maße ausgeprägt, die für einen beträchtlichen Zusatznutzen sprechen würde. Der Anhaltspunkt begründete sich insbesondere durch die Unsicherheiten hinsichtlich der noch möglichen Therapieoptimierungen.

Die früheren Beschlüsse von 2013 und 2018 wurden mit dem aktuellen Beschluss aufgehoben, da der pU für Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko keine Daten eingereicht hat.

#### **4.5.6 Dapagliflozin/Metformin**

##### **4.5.6.1.1 Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 (34)**

Die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin (Xigduo®) ist bei Erwachsenen für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Der Beschluss vom 19.12.2019 ersetzt alle bereits gefassten Beschlüsse von 2014 (35), und 2018 (36). Die Bewertungen der Fixkombination von August 2014 und Juni 2018 hatte in keiner Teilpopulation einen Zusatznutzen ergeben.

Der G-BA hat folgende zVT für die Fixkombination festgelegt:

- a) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: Metformin + Sulfonylharnstoff oder Metformin + Empagliflozin
- b) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> oder Humaninsulin
- c) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigte der pharmazeutische Unternehmer nur eine Teilpopulation der DECLARE-TIMI 58, die im Rahmen der Hintergrundtherapie zu Studienbeginn mindestens 1.700 mg Metformin erhielten. Dies sind im Interventionsarm N = 4.627 und im Vergleichsarm N = 4.691 Patienten, was insgesamt ca. 54 % der Gesamtpopulation entsprach. In der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde der Teilpopulation im Interventionsarm eine lose Kombination von Dapagliflozin und Metformin verabreicht. Dapagliflozin wurde mit 10 mg täglich dosiert. Metformin wurde im Rahmen der patientenindividuellen Hintergrundtherapie verabreicht. Inwieweit die Gabe der losen Kombination von Dapagliflozin + Metformin der Gabe der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin gemäß den zugelassenen Dosierungen und der Fachinformation entsprach, war unklar. Die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin ist in den Wirkstärken 5 mg Dapagliflozin / 850 mg Metformin sowie 5 mg Dapagliflozin / 1.000 mg Metformin zugelassen (Einnahme zweimal täglich). Aus der Fixkombination ergab sich damit eine tägliche Dosis von 10 mg Dapagliflozin sowie je nach Präparat eine tägliche Dosis von mindestens 1.700 mg Metformin. Laut Fachinformation ist eine Gabe an Metformin von bis zu 3.000 mg bei Patienten ohne bestehender Nierenfunktionsstörung möglich. Da die antidiabetische Begleitbehandlung,

inklusive Metformin, nach Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell angepasst werden konnte, waren innerhalb des Studienverlaufs aufgrund der losen Kombination der Wirkstoffe Dosierungen von Metformin auch unter 1.700 mg täglich möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer gab im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens an, dass der Anteil der Patienten bei ca. 11 % lag. Weiterhin ist laut Fachinformation die Fixkombination Dapagliflozin/Metformin für Patienten indiziert, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird. Der pharmazeutische Unternehmer lieferte keine Informationen dazu, ob die Patienten, die eine Vortherapie mit Metformin allein hatten, bereits die maximal verträgliche Dosis erhalten hatten und somit für die Gabe der Fixkombination überhaupt infrage gekommen wären.

Insbesondere aufgrund der unklaren Vergleichbarkeit der Metformin-Dosierung im Studienverlauf mit der zugelassenen Dosierung in der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin wie auch aufgrund der fraglichen zulassungskonformen Behandlung der Patienten, die mit Metformin als Monotherapie vorbehandelt wurden, bestand insgesamt eine Unsicherheit, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Zielpopulation entsprach.

Für die gebildete Teilpopulation der Patienten mit mindestens 1.700 mg Metformin zeigten sich folgende Ergebnisse: Bezüglich der Herzinsuffizienz (Hospitalisierung und schwere Herzinsuffizienz), sowie SUE ergaben sich Vorteile für Dapagliflozin. Nachteile ergaben sich keine. Die Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Im G-BA wurde gegen die Stimmen des GKV-SV folgender Beschluss gefasst:

a) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

a1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

a2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

b1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

b2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

c1) Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko: Zusatznutzen nicht belegt. Es lagen keine Daten vor.

c2) Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Die Größe der Effekte war jedoch nicht in einem Maße ausgeprägt, die für einen beträchtlichen Zusatznutzen sprechen würde. Der Anhaltspunkt begründete sich insbesondere durch die Unsicherheiten hinsichtlich der noch möglichen Therapieoptimierungen und der Unsicherheit, ob in die gebildete Teilpopulation nur solche Patienten einbezogen waren, die die tatsächliche Dosis der Fixkombination erhalten haben.

Die früheren Beschlüsse von 2014 und 2018 wurden mit dem aktuellen Beschluss aufgehoben, da der pU für die Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko keine Daten eingereicht hat.

## **4.5.7 Canagliflozin und Fixkombination Canagliflozin/Metformin**

### **4.5.7.1 Canagliflozin**

#### **4.5.7.1.1 Beschluss des G-BA vom 04.09.2014 (37)**

Der SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin (Invokana®) ist zugelassen in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die eine Behandlung mit Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Invokana® besitzt zudem eine Zulassung als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzucker-senkenden Therapien einschließlich Insulin. Wie Dapagliflozin inhibiert auch Canagliflozin den Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitor (SGLT2).

#### **Anwendungsgebiet A: Canagliflozin Monotherapie, wenn Metformin nicht geeignet oder unverträglich**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Canagliflozin-Monotherapie gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.

#### **Anwendungsgebiet B: Canagliflozin + andere blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin) (Kombination mit Metformin)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die vorgelegten Studien sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Die Aussagekraft ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien derart eingeschränkt, dass sich keine validen Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

#### **Anwendungsgebiet C: Canagliflozin + andere blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin) (Kombination mit Sulfonylharnstoff)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.

#### **Anwendungsgebiet D: Canagliflozin + mindestens zwei andere blutzuckersenkende Mittel**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.

#### **Anwendungsgebiet E: Canagliflozin + Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.

#### **4.5.7.2 Canagliflozin/Metformin**

##### **4.5.7.2.1 Beschluss des G-BA vom 05.02.2015 (38)**

Die Fixkombination Vokanamet® ist zugelassen in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:

- bei denen Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,
- bei denen Metformin zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert
- die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten

#### **Anwendungsgebiet A: Canagliflozin/Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die vorgelegten Studien sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Die Aussagekraft ist unter anderem durch die fehlende Möglichkeit der Dosiserhöhung bei Canagliflozin, durch das straffe Glimepirid-Titrationsschema und durch den niedrigschwelligen Grenzwert für dokumentierte Hypoglykämien derart eingeschränkt, dass sich keine validen Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

#### **Anwendungsgebiet B: Canagliflozin/Metformin + andere blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Canagliflozin in Kombination mit Metformin und anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.

#### **Anwendungsgebiet C: Canagliflozin/Metformin + Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Canagliflozin in Kombination mit Metformin und Insulin gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.

*Anmerkung der Autorin: Canagliflozin-haltige Fertigarzneimittel sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

#### **4.5.8 Empagliflozin und Fixkombinationen Empagliflozin/Metformin und Empagliflozin/Linagliptin**

##### **4.5.8.1 Empagliflozin**

Der SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin (Jardiance®) ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus angezeigt als:

- Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- Add-on-Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

Für den Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitor (SGLT2) Empagliflozin wurden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zwei G-BA-Beschlüsse (05.02.2015 und 01.09.2016) gefasst.

##### **4.5.8.1.1 Beschluss des G-BA vom 01.09.2016 (39)**

Der Beschluss vom 01.09.2016 ersetzt den Beschluss vom 05.02.2015 (40), in dem der G-BA für Empagliflozin in allen Subgruppen keinen Zusatznutzen festgestellt hat. Aufgrund eines Antrags des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse – 4-Jahresdaten der Zulassungsstudie von Empagliflozin und die kardiovaskuläre Langzeitstudie EMPA-REG-Outcome - wurde ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren für Empagliflozin eingeleitet (G-BA Verfahrensordnung, Kapitel 5, §14). Da in die EMPA-REG Studie nur Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen worden waren, die entweder bereits einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, unter einer instabilen Angina pectoris oder einer klinisch signifikanten koronaren Herzerkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung litten, stellte die Studienpopulation von EMPA-REG nur eine Teilpopulation der Zulassungspopulation dar. Sie umfasste Patienten aus den Anwendungsgebieten B bis D. Daher erfolgte für die Nutzenbewertung eine Unterteilung der Patientenpopulation in Patienten ohne (1) und mit (2) manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

##### **Anwendungsgebiet A: Empagliflozin Monotherapie, wenn Metformin nicht geeignet oder unverträglich**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).

Ergebnisse:

- a1) Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt.
- a2) Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

- a1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung legte der pU keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.
- a2): In der EMPA-REG-Outcome Studie betrug der Anteil der Patienten mit Monotherapie nur 2%, so dass auch für die Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung kein Beleg für einen Zusatznutzen festgestellt werden konnte.

## **Anwendungsgebiet B: Empagliflozin + einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)**

### **B1: Zweifachkombination mit Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnisse:

- b1.1): Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- b1.2): Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- b1.1): Zur Bewertung der Zweifachtherapie mit Metformin bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurden die Vierjahresdaten der bereits der Erstbewertung zugrundeliegenden randomisierten, aktiv kontrollierten Zulassungsstudie 1245.28, in der Empagliflozin in der Fixdosis 25 mg/Tag mit Glimepirid 1 bis 4 mg/Tag jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wird, sowie adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Dabei zeigten sich Vorteile von Empagliflozin 25 mg beim nicht-tödlichen Myokardinfarkt und bei den symptomatischen Hypoglykämien. Dem standen Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen (UE) der Systemorganklassen (SOC) Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (vor allem Polyurie, Nykturie, Dysurie) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (vor allem Genitalinfektionen) gegenüber.
- b1.2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde die kardiovaskuläre Langzeitstudie EMPA-REG Outcome herangezogen. An der multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie nahmen 7020 im Durchschnitt 63 Jahre alte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teil, bei denen laut Einschlusskriterien bereits eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorlag (Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris oder einer klinisch signifikanten koronaren Herzerkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung). Dabei zeigten sich im Vergleich zum Kontrollarm für Empagliflozin Vorteile bei den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, schwere Herzinsuffizienz, Nierenversagen und Beginn einer dauerhaften renalen Ersatztherapie. Bei den Sicherheitsendpunkten symptomatische Hypoglykämien und Erkrankungen der Nieren- und Harnwege zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Erkrankungen der Geschlechtsorgane oder Brustdrüse (vorwiegend genitale Infektionen) traten dagegen unter Empagliflozin deutlich häufiger auf.

### **B2: Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnisse:

- b2.1): Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt.
- b2.2): Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- b2.1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung legte der pU keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.
- b2.2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde die kardiovaskuläre Langzeitstudie EMPA-REG Outcome herangezogen (siehe Begründung für b1.2).

#### **Anwendungsgebiet C: Empagliflozin + mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnisse:

- c1): Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt.
- c2): Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- c1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung legte der pU keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.
- c2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde die kardiovaskuläre Langzeitstudie EMPA-REG Outcome herangezogen (siehe Begründung für b1.2).

#### **Anwendungsgebiet D: Empagliflozin + Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnisse:

- d1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt.
- d2): Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren): Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

- d1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung legte der pU keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.
- d2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde die kardiovaskuläre Langzeitstudie EMPA-REG Outcome herangezogen (siehe Begründung für B1.2).

#### **4.5.8.2 Fixkombination Empagliflozin/Metformin**

##### **4.5.8.2.1 Beschluss des G-BA vom 01.09 2016 (41)**

Xigduo ist bei Erwachsenen für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung:

- Bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden

Aufgrund der kardiovaskulären Langzeitstudie EMPA-REG-Outcome, die nur Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung einschloss, erfolgte eine Unterteilung der Patientenpopulation in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle ohne (1) und mit (2) manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich mindestens ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel und weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erhalten.

#### **Anwendungsgebiet A: Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin:**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnisse:

- a1): Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt
- a2): Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren): Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

- a1): Für die Bewertung der festen Zweifachtherapie mit Metformin bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung lagen keine Studien mit der Fixkombination Empagliflozin/Metformin, sondern dieselben Studien wie für das Monopräparat Empagliflozin (Jardiance®) vor. Da die Tagesdosis von Metformin in der Fixkombination mindestens 1700 mg betrug, 30 % der Patienten dieser Studien jedoch mit niedrigeren Dosierungen von Metformin behandelt worden waren, legte der pU die Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es fehlten jedoch Daten für mehrere patientenrelevante Endpunkte. Zudem bestehen Diskrepanzen zwischen den Angaben im Studienbericht und denen im Dossier, beispielsweise bei den Angaben zur Häufigkeit des Auftretens symptomatischer Hypoglykämien. Daher konnten die Studien zur Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.
- a2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung legte der pU die EMPA-REG-Outcome-Studie, in die nur Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen worden waren, vor. Der pU präsentierte im Dossier jedoch nur die Daten der gesamten Studienpopulation und nicht die für die relevante Teilpopulation (Kombination von Empagliflozin mit Metformin in einer Tagesdosis von mindestens 1700 mg), die ca. 66% der Gesamtpopulation beträgt. Das IQWiG sieht daher auch die EMPA-REG Outcome-Studie als nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender Blutzuckerkontrolle und manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Patienten, die zusätzlich mindestens ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel und weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erhalten (Patientenpopulationen A2, B2 und C2), an.

### **Anwendungsgebiet B: Empagliflozin/Metformin plus andere blutzuckersenkende Arzneimittel (außer Insulin)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin

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

Ergebnisse:

- b1) Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt.
- b2) Bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

- b1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung legte der pU keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.
- b2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung legte der pU keine geeigneten Daten vor (siehe Begründung für A2).

### **Anwendungsgebiet C: Empagliflozin/Metformin plus Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnisse:

- c1): Bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Zusatznutzen nicht belegt.
- c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

- c1): Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung legte der pU keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet gewesen wäre.
- c2): Zur Bewertung der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung legte der pU keine geeigneten Daten vor (siehe Begründung für A2).

*Anmerkung der Autorin: Empagliflozin/Metformin-haltige Fertigarzneimittel sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

### **4.5.8.3 Fixkombination Empagliflozin/Linagliptin**

#### **4.5.8.3.1 Beschluss des G-BA vom 22.11.2019 (42)**

Glyxambi ist eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin und ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahre mit Typ 2 Diabetes mellitus

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und /oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen,
- wenn die Patienten bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin\* behandelt werden (\* Linagliptin als Monopräparat derzeit in Deutschland nicht in Verkehr)

Als zeckmäßige Vergleichstherapien wurden vom G-BA festgelegt:

- Humaninsulin und Metformin
- Humaninsulin plus Empagliflozin<sup>2</sup>
- Humaninsulin plus Liraglutid<sup>2</sup> oder

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

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der Abwesenheit sowohl von direkt vergleichenden Studien für Empagliflozin/Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, als auch von Studien, die einen indirekten Vergleich ermöglichen würden, die Ergebnisse der vorhandenen Zulassungsstudien von Empagliflozin/Linagliptin und der kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen Empagliflozin und Linagliptin vor. Diese Studien sind für die Nutzenbewertung von Empagliflozin/Linagliptin nicht geeignet, da sie keinen Vergleich zwischen der zu bewertenden fixen Wirkstoffkombination gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Insgesamt stehen keine adäquaten Studien für die Nutzenbewertung von Empagliflozin/Linagliptin zur Verfügung. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

#### **4.5.9 Lixisenatid**

##### **4.5.9.1 Beschluss des G-BA vom 05.09.2013 (43)**

Das Inkretin-Mimetikum Lixisenatid (Lyxumia®) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Lixisenatid ist ein selektiver GLP-1-Rezeptoragonist (Glucagon ähnliches Peptid-1-Agonist), welcher die glukoseabhängige Insulinsekretion von pankreatischen Betazellen steigert. Es wird einmal täglich subcutan appliziert.

##### **Anwendungsgebiet A: Lixisenatid + Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat zwei indirekte Vergleiche durchgeführt. Die in den indirekten Vergleich eingeschlossen Studien eignen sich jedoch nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens, da sich u.a. die Patientenpopulationen unterscheiden.

##### **Anwendungsgebiet B: Lixisenatid + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin plus Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) oder Humaninsulin plus ggf. Sulfonylharnstoffe, wenn Metformin nicht geeignet.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat keine Daten für dieses Anwendungsgebiet vorgelegt, der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

##### **Anwendungsgebiet C: Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin plus Metformin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU sich gegen eine andere zVT, bestehend aus Basalinsulin, Metformin und Sulfonylharnstoffen verglichen. Der Begründung des pU für die Abweichung von der zVT ist der G-BA jedoch nicht gefolgt.

#### **Anwendungsgebiet D: Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin (ggf. nur Humaninsulin)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für die Add-on-Therapie zu Basalinsulin und ggf. Metformin legt der pU eine Verkettung von insgesamt fünf Studien als adjustierten, indirekten Vergleich vor. Zwei dieser Studien kommen aufgrund nicht identischer Brückenkomparatoren nicht für einen indirekten Vergleich in Frage und werden somit nicht berücksichtigt. Bei der Verkettung der verbleibenden drei Studien liegen Unterschiede bei den Patientenpopulationen hinsichtlich der Ausgangs-HbA1c-Werte (8,4 vs. 7,8 vs. 8,5 %), der Operationalisierungen beim pa-tientenrelevanten Endpunkt Hypoglykämie und der Behandlungsregime vor (ohne Blutzuckerzielwert bzw. mit Blutzuckerzielwert  $\leq 120$  oder 100 mg/dl), so dass sich aus dem Vergleich der Ergebnisse keine valide Aussage ableiten lassen. Daher ist der Zusatznutzen nicht belegt.

*Anmerkung der Autorin: Lixisenatid-haltige Monofertigarzneimittel sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

### **4.5.10 Albiglutid**

#### **4.5.10.1 Beschluss des G-BA vom 19.03.2015 (44)**

Der GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) Rezeptoragonist Albiglutid (Eperzan®) ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

- Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle 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 die Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend senken.

#### **Anwendungsgebiet A: Albiglutid Monotherapie, wenn Metformin nicht geeignet oder unverträglich**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Albiglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zVT (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

#### **Anwendungsgebiet B: Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)**

##### **B1: Zweifachkombination mit Metformin**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)*

Ergebnis: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung: In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zVT (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird

## **B2: Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt

## **Anwendungsgebiet C: Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin.

*Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.*

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zVT (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

## **Anwendungsgebiet D: Albiglutid + Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fach-information nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zVT (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

*Anmerkung der Autorin: Albiglutid-haltige Fertigarzneimittel sind in Deutschland nicht mehr in Verkehr.*

## **4.5.11 Dulaglutid**

### **4.5.11.1 Beschluss des G-BA vom 16.07.2020 (45)**

Der GLP-1-Rezeptoragonist Dulaglutid (Trulicity®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Bei diesem Verfahren handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung von Dulaglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (neue kardiovaskuläre Endpunktstudie REWIND). Der Beschluss ersetzt den Beschluss vom Juli 2015, in dem der G-BA nur für die Kombination mit Insulin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat (46).

### **Übergreifende Bewertung der kardiovaskulären Endpunktstudie REWIND**

Bei der Studie REWIND handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mit einem HbA1c-Wert  $\leq 9,5\%$ , und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht wurden. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß nationalem Standard. In der Studie REWIND wurden die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe Liraglutid bzw. Empagliflozin nur in sehr geringem Maße eingesetzt, obwohl beide Wirkstoffe gemäß Leitlinien aufgrund des nachgewiesenen Vorteils bei der Vermeidung von Todesfällen ausdrücklich bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung bzw. mit hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen werden. Vor diesem Hintergrund kann nicht mit hinreichender Sicherheit von einer angemessenen antidiabetischen Behandlung der Patienten im Vergleichsarm ausgegangen werden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten möglicherweise kein Eskalationsbedarf zu Studienbeginn bestand. Nichtsdestotrotz wurde die Studie aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte und der medianen Beobachtungsdauer von ca. 5 Jahren insgesamt für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet. In der Kategorie Morbidität im kombinierten Endpunkt „MACE“ (bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall), in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“ sowie im Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dulaglutid gegenüber der Kontrolle. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter Nachteil von Dulaglutid in den Endpunkten „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ und „gastrointestinale Erkrankungen“, jeweils bei den PT „Übelkeit“ und „Diarrhö“. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich Endpunkte der Kategorie Mortalität (Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher Schlaganfall) lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben. Unter Berücksichtigung der nicht mehr als geringfügigen positiven Effekte in den Kategorien Morbidität, sowie der negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und in Anbetracht der oben genannten methodischen Limitationen wird insgesamt kein Zusatznutzen aus der Studie REWIND abgeleitet.

### **Anwendungsgebiet A: Monotherapie, wenn eine Anwendung von Metformin nicht geeignet ist**

zVT: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung: In der Studie REWIND wurden lediglich 5,4 % der Patienten mit Dulaglutid ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation, unterstützend zu Diät und Bewegung“, berücksichtigt wurde.

### **Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert ist**

zVT: Metformin + Sulfonylharnstoff oder Metformin + Empagliflozin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung: Vor dem Hintergrund der Limitationen der Studie REWIND, den positiven Effekten, die nur als geringfügig eingeschätzt werden, und den Nachteilen im Bereich der unerwünschten Wirkungen, konnte in der Gesamtschau kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Zudem wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie AWARD-6 vorgelegt. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid gegenüber Liraglutid, jeweils in Kombination mit Metformin, bei Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Vortherapie nicht ausreichend kontrolliert war. Für die vorliegende Bewertung wurde eine Teilpopulation an Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung der AWARD-6-Studie vorgelegt. Auf Basis der Studie AWARD-6 können keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in dieser Patientengruppe abgeleitet werden, da keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorliegen.

**Anwendungsgebiet C: Erwachsene Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert ist**

zVT: Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> oder Humaninsulin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung: Vor dem Hintergrund der Limitationen der Studie REWIND, den positiven Effekten, die nur als geringfügig eingeschätzt werden, und den Nachteilen im Bereich der unerwünschten Wirkungen, konnte in der Gesamtschau kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

**Anwendungsgebiet D: Erwachsene Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert ist**

zVT: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

**d1) Patienten ohne Niereninsuffizienz**

Ergebnis: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung: Für die Bewertung von Dulaglutid in der Kombinationstherapie mit Insulin in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ohne Niereninsuffizienz werden die Ergebnisse der Studie AWARD-4 aus dem Beschluss vom 16. Juli 2015 berücksichtigt. Die Studie AWARD-4 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die vor Aufnahme in die Studie unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie einen HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 11,0\%$  aufwiesen. Verglichen wurden die Kombinationstherapien aus Dulaglutid mit Insulin lispro gegenüber Insulin glargin mit Insulin lispro für eine Dauer von 52 Wochen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Kombination aus Dulaglutid mit Insulin lispro ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen gegenüber dem Vergleichsarm. Im Gegensatz dazu ergeben sich statistisch signifikante Nachteile für Dulaglutid im Kombination mit Insulin lispro gegenüber der Kontrolle beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere bei den PT Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen

Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte der Studie AWARD-4 ausgegangen. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

**d2) Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert  $< 60$  bis  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

Ergebnis: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro in dieser Patientengruppe bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz wurde die Studie AWARD-7 vorgelegt. Die Studie AWARD-7 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte offene Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) gemäß Leitlinie der National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK KDOQI) eingeschlossen wurden, die unter einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika einen HbA1c-Wert zwischen  $\geq 7,5$  % und  $\leq 10,5$  % aufwiesen. Verglichen wurde die Gabe von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro gegenüber einer offenen Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro. Für die Nutzenbewertung liegen Daten mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer vor. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Dulaglutid im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro, bei der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukoseschwellenwert  $\leq 54$  mg/dl, sowie ergänzend  $< 70$  mg/dl) und schweren Hypoglykämien. Demgegenüber ergeben sich statistisch signifikante Nachteile von Dulaglutid beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hierbei insbesondere bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei den übrigen Endpunkten, einschließlich einer „Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium“ lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential bei den Ergebnissen aller eingeschlossenen Endpunkte ausgegangen.

#### **4.5.12 Insulin degludec und neues Anwendungsgebiet**

##### **4.5.12.1 Beschluss des G-BA vom 16.10.2014 (47)**

Das Basalinsulin Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

#### **Anwendungsgebiet A: Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie liegen gegenüber der zVT aufgrund der geringen Stichprobengröße keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher nicht belegt.

#### **Anwendungsgebiet B: Insulin degludec + einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin, ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für die Bewertung eines Zusatznutzens liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher nicht belegt.

### **Anwendungsgebiet C: Insulin degludec + Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin plus ggf. Metformin (*In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.*)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für die Bewertung eines Zusatznutzens liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zVT ist daher nicht belegt.

#### **4.5.12.2 Beschluss des G-BA vom 04.12.2014 (48)**

Das Anwendungsgebiet von Insulin degludec wurde zwischenzeitlich erweitert.

Insulin degludec ist zudem indiziert:

- in Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

### **Anwendungsgebiet D: Insulin degludec + einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin)**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin plus Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT als nicht belegt.

*Anmerkung der Autorin: Die im Jahr 2014 gefassten Beschlüsse zu Insulin degludec werden durch den im Jahr 2019 gefassten Beschluss ersetzt.*

#### **4.5.12.3 Beschluss des G-BA vom 20.08.2015 (49)**

Das Anwendungsgebiet von Insulin degludec wurde am 1. März 2015 auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen erweitert. Insulin degludec (Tresiba®) ist nun angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr. Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

### **Anwendungsgebiet A: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr**

Da die Behandlung des Diabetes mellitus Typ I nicht Gegenstand dieses Medikationskatalogs ist, wird der Beschluss nicht dargestellt.

### **Anwendungsgebiet B: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie bzw. keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie gegenüber der zVT (Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

### **Anwendungsgebiet C: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Humaninsulin + Metformin, ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Studien oder Daten vorgelegt, die für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zVT geeignet gewesen wären.

#### **4.5.12.4 Beschluss des G-BA vom 16.05.2019 (50)**

Der G-BA hatte von Amts wegen eine erneute FNB wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Phase-III-Studie DEVOTE veranlasst. Hierbei handelt es sich um eine kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko. Die vorliegende Beschlussfassung bezieht sich daher ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes.

Folgende Teilpopulationen mit entsprechender zVT wurden festgelegt:

**A: Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind**

zVT:

- Humaninsulin + Metformin
- oder Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup>
- oder Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup>
- oder Humaninsulin

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von Nüchternplasmaglukose-Werten (NPG-Werten) statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern deutlich zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Außerdem wurden die offenen, randomisierten und aktiv kontrollierten Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250 3587 und NN1250 3672 (je 26 Wochen) vorgelegt, die einen Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Metaanalyse der einzelnen Studien sowie der Extensionsstudie davon auszugehen, dass weder Vor- noch Nachteile für Insulin degludec bei den erhobenen

Endpunkten bestehen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

**B: Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert sind**

zVT: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Außerdem wurden drei RCTs vorgelegt, von denen nur die RCT NN1250-3582 (inklusive der zugehörigen Extensionsstudie) relevant ist. Die relevante Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen plus weitere 26 Wochen in der zugehörigen Extensionsstudie. Verglichen wurde Insulin degludec gegenüber Insulin glargin. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

#### **4.5.13 Insulin degludec/Liraglutid und neues Anwendungsgebiet**

##### **4.5.13.1 Beschluss des G-BA vom 15.10.2015 (51)**

Die Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid (Xultophy®) wird laut Zulassung vom 25.06.2015 zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzucker nicht ausreichend regulieren.

*Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das zugelassene Anwendungsgebiet vom 18. September 2014: „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“ Die Anwendung von Xultophy® in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren, wird im Beschluss vom 04.02.2016 betrachtet.*

**Anwendungsgebiet A: Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.**

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet ist.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Die vorgelegten Studiendaten (DUAL I) sind für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Zum einen entsprachen die Patienten der Studie nicht der Zielpopulation, zum anderen wurde die zVT nicht adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt

**Anwendungsgebiet B: Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.**

#### **a1) in Kombination mit Metformin**

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: In der vorgelegten Studie DUAL I wurde die zVT nicht adäquat umgesetzt, daher ist sie zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Auch die Studie DUAL V wird für die Bewertung des Zusatznutzens als nicht geeignet eingestuft, da im Vergleichsarm keine individuelle Therapieanpassung durchgeführt wurde und für den Nüchternplasma-glukosewert mit 71-90 mg/dl deutlich niedrigere Zielwerte, als in den Leitlinienempfehlungen (z.B. in der NVL) empfohlen werden, vorgegeben wurden.

#### **b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin)**

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet gewesen wäre.

### **4.5.13.2 Beschluss des G-BA vom 04.02.2016 (52)**

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid wurde am 25.06.2015 auf die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese Mittel in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren, erweitert.

Der G-BA hat folgende zVT für diese Indikation festgelegt: Metformin + Humaninsulin ggf. Humaninsulin, wenn Metformin nicht geeignet ist

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet gewesen wäre.

*Anmerkung der Autorin: Die Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid ist in Deutschland nicht in Verkehr.*

### **4.5.14 Insulin glargin/Lixisenatid**

#### **4.5.14.1 Beschluss des G-BA vom 16.08.2018 (53)**

Die fixe Kombination Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

**Anwendungsgebiet A: Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> oder Humaninsulin.

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für das Anwendungsgebiet A (mit zwei oralen Antidiabetika (OAD) vorbehandelten Patienten) legt der pU eine offene dreiarmlige kontrollierte Studie LixiLan-O vor, in der Insulin glargin/Lixisenatid mit Insulin glargin (jeweils in Kombination mit Metformin) verglichen wird. Hinsichtlich Mortalität, Morbidität SUE, Therapieabbruch wegen UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch bei den symptomatischen Hypoglykämien fanden sich weder Vor- noch Nachteile. Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – darin enthalten: Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen – zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Der Schaden bei den spezifischen UE wird jedoch als nicht so schwerwiegend angesehen, um hieraus einen geringeren Nutzen abzuleiten.

**Anwendungsgebiet B: Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Für das Anwendungsgebiet B identifizierte der pU die offene, multizentrische, 3-armige RCT GetGoal-Duo 2, in der die freie Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid mit einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit kurz wirksamem Insulin glulisin jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Blutzucker mit einer Vortherapie aus Basalinsulin allein oder aus Basalinsulin in Kombination mit 1 bis 3 OADs, darunter auch Metformin, nicht ausreichend reguliert wurde. Die Studie ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber der zVT des G-BA abzuleiten. Dies hat folgende Gründe: In der Studie GetGoal-Duo 2 wurde Lixisenatid additiv zur bereits bestehenden Insulin-glargin-Dosis gegeben. Dies führt zu abweichenden Dosisverhältnissen zwischen Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur fixen Kombination. Darüber hinaus benötigte mehr als die Hälfte der Patienten bereits vor Randomisierung mehr als 60 Einheiten Insulin glargin. Die maximale Insulin-glargin-Tagesdosis der fixen Kombination beträgt jedoch 60 Einheiten. Für Patienten, die bereits einen höheren Insulinbedarf als 60 Einheiten aufweisen, wäre bei Behandlung mit der Fixkombination keine Dosis über 60 Einheiten hinaus möglich.

**4.5.14.2 Beschluss des G-BA vom 15.10.2020 (54)**

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die Bewertung des neu zugelassenen Anwendungsgebietes bestehend aus Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren.

**Anwendungsgebiet A: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> oder Humaninsulin.

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurden weder direkt vergleichende Studien gegenüber der zVT vorgelegt noch ein indirekter Vergleich durchgeführt.

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

**Anwendungsgebiet B: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind**

Der G-BA hat folgende zVT festgelegt: Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>2</sup> oder Liraglutid<sup>2</sup>)

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Es wurden weder direkt vergleichende Studien gegenüber der zVT vorgelegt noch ein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### **4.5.15 Ertugliflozin/Sitagliptin**

##### **4.5.15.1 Beschluss des G-BA vom 01.11.2018 (55)**

Die Fixkombination Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

- deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann,
- die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden. Diese Teilindikation war nicht Gegenstand der Nutzenbewertung, da Ertugliflozin als Monopräparat in Deutschland nicht in Verkehr ist.

Der G-BA hat für die erste Teilindikation folgende zVT festgelegt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup>
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup>

Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung: Der pU hat keine randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT ermöglichen. Auch der vom pU durchgeführte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, um hieraus einen Zusatznutzen abzuleiten.

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

#### **4.5.16 Semaglutid**

##### **4.5.16.1 Beschluss des G-BA vom 15.04.2021 (56)**

Semaglutid (Ozempic®, Rybelsus®) wird als Monotherapie oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. Dieser Beschluss ersetzt den Beschluss des G-BA vom Mai 2019, in dem der G-BA für die Subgruppen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen – mit Ausnahme der Monotherapie – einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat (57) Bei dem neuen Verfahren handelt es sich um eine Bewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, da mit der Pioneer 6 Studie eine weitere kardiovaskuläre Endpunktstudie vorlag.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen mit je zwei Subgruppen unterschieden:

**A: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist**

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Semaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurde keine direktvergleichenden Studien vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Semaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren) geeignet gewesen wäre.

In den für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren vorgelegten Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 betrug der Anteil der Patienten ohne antidiabetische Medikation vor Studienbeginn unter 2 %. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation“, berücksichtigt wurde. Folglich lassen sich auch aus diesem Grund aus den Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid in der (antidiabetischen) Monotherapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ableiten, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

**B: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren**

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Für die Patientenpopulation b liegt die direkt vergleichende, unverblindete Studie PIONEER 2 vor, die über 52 Wochen die Gabe von Semaglutid ggü. Empagliflozin (jeweils in Kombination mit Metformin) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte. Da der

genaue Anteil der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nicht bekannt ist, ist die Studie insbesondere für die Patientenpopulation b1) relevant.

Insgesamt traten in der Studie nur wenige Ereignisse bei den Endpunkte Mortalität und Morbidität auf. Es ergibt sich zwar ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid beim Endpunkt „zerebrovaskuläres Ereignisse“ (0 vs. 4 Ereignisse), aufgrund der geringen Ereigniszahlen wird jedoch kein Vorteil abgeleitet. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich keine Vor- oder Nachteile durch Semaglutid.

In der Studie PIONEER 2 brachen statistisch signifikant mehr Patienten die Therapie wegen UE im Semaglutid-Arm im Vergleich zum Empagliflozin-Arm ab und es ergaben sich Nachteile unter Semaglutid bei den Endpunkten „Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts“ und „Übelkeit“, wohingegen beim Endpunkt „Genitalinfektionen“ Vorteile unter Semaglutid ggü. Empagliflozin zu verzeichnen sind. Die weiteren Nebenwirkungsendpunkte zeigen keine Vor- oder Nachteile von Semaglutid verglichen mit Empagliflozin.

Insgesamt kann aufgrund der geringen Ereignisrate beim Endpunkt „zerebrovaskuläres Ereignisse“ kein Vorteil für Semaglutid abgeleitet werden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich statistisch signifikant mehr „Therapieabbrüche wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ unter Semaglutid, wohingegen sich ein Vorteil hinsichtlich „Genitalinfektionen“ im Vergleich zu Empagliflozin zeigte. In der Gesamtschau wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Semaglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Empagliflozin + Metformin in der Patientenpopulation b1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nicht belegt ist.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren Risikofaktoren (insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid<sup>2</sup> *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurden die Studien SUSTAIN 6 und PIONEER 6 vorgelegt, in welchen die Gabe von Semaglutid gegenüber Placebo (jeweils zur diabetischen Standardtherapie) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>2</sup> bzw. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht wurde. In der Gesamtschau zeigen sich Vor- und Nachteile von Semaglutid gegenüber der Kontrolle. Die Vorteile hinsichtlich der Gesamtmortalität bzw. kardiovaskulären Mortalität (PIONEER 6) sowie im Endpunkt MACE und nicht tödliche Schlaganfälle (SUSTAIN 6) konnten durch die Ergebnisse der jeweils anderen Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zuungunsten von Semaglutid bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigen sich in beiden Studien; weitere Nachteile bei der retinalen Photokoagulation und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigen sich nur in der Studie SUSTAIN 6, wobei diese in der Studie PIONEER 6 nicht erhoben wurden. Insbesondere vor dem Hintergrund der Fortentwicklung der antidiabetischen Therapie gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen, wäre zu erwarten gewesen, dass die Patienten im Rahmen der durchgeführten Standardtherapie vermehrt mit Liraglutid bzw. Empagliflozin behandelt worden wären. Zwar wurden in beiden

Studien Anpassungen der antidiabetischen und antihypertensiven Therapie durchgeführt, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass im Studienverlauf noch weitere Anpassungen der antidiabetischen Therapie und der antihypertensiven Therapie im Kontrollarm hätten vorgenommen werden müssen, um die Zielwerte der Patienten zu erreichen. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der beiden Studien, des geringen Ausmaßes und der fraglichen Validität der beobachteten Effekte hinsichtlich Mortalität und Morbidität, sowie der deutlichen Nachteile bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund der beschriebenen, Unsicherheiten der Studien insbesondere bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und dem fehlenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Gesamtschau festgestellt, dass der Zusatznutzen von Semaglutid nicht belegt ist.

**C: Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren**

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist.

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung Es liegen jeweils keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Siehe Ausführungen zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 unter Patientengruppe b2)

<sup>2</sup> Empagliflozin und Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

**d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren**

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es liegen jeweils keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid. (Empagliflozin und Liraglutid nur bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung)

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Siehe Ausführungen zu den Studien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 unter Patientengruppe b2)

#### **4.5.17 Ertugliflozin**

##### **4.5.17.1 Beschluss des G-BA vom 19.05.2022 (58)**

Ertugliflozin (Steglatro®) ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- Als Monotherapie bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.
- Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Vor dem Hintergrund der aktualisierten NVL (1) hat der G-BA in diesem Verfahren die Patientengruppen neu definiert und entsprechende zVT festgelegt.

Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Ertugliflozin als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

**a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde die Studie VERTIS SU vorgelegt.

Bei der Studie VERTIS SU handelt es sich um eine 3-armige, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Ertugliflozin gegenüber Glimepirid, jeweils in Kombination mit Metformin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einen HbA1c-Wert von  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 9,0\%$  aufwiesen. Die Studienteilnehmenden hatten überwiegend keine kardiovaskulären Vorerkrankungen. Es wurde in der Studie keine patientenindividuelle Therapie angeboten, worunter eine Auswahl eines Wirkstoffs durch den Prüfarzt unter Berücksichtigung individueller Therapieziele zu verstehen ist. Die zVT des G-BA ist damit in der Studie VERTIS SU nicht adäquat umgesetzt. Im Vergleichsarm der Studie VERTIS SU erfolgte zudem eine regelhafte Titration von Glimepirid bis zu einer Maximaldosis

von 6 mg bzw. 8 mg (je nach Zulassung) nach festen Blutzucker-Zielwerten. Dieses Titrationschema entspricht jedoch nicht der Fachinformation, laut welcher Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid täglich nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern.

**a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie VERTIS CV für die frühe Nutzenbewertung von Ertugliflozin zur Behandlung von Erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer kardiovaskulären Erkrankung vor. Die untersuchten Patientinnen und Patienten wiesen einen unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 auf und waren verschiedenen Therapiestufen zuzuordnen; demzufolge erhielten sie unterschiedliche antidiabetische Behandlungen als Vortherapie. Die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm wurde jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht. Aufgrund des Designs der Studie VERTIS CV sind in der Gesamtpopulation Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Vergleichstherapien umfasst. Diese lassen sich nicht in die verschiedenen Patientenpopulationen gemäß den Vorgaben vom G-BA für die entsprechenden Patientengruppen sowie die jeweils festgelegten Vergleichstherapieoptionen einteilen. Daher kann eine Beurteilung der Studie VERTIS CV nur übergreifend über die Patientengruppen a2), b2), c2) und d2) gemeinsam erfolgen. Bei der Studie VERTIS CV handelt es sich um eine dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie. Eingeschlossen wurden Erwachsene  $\geq 40$  Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 7,0 bis 10,5 % sowie mit einer Atherosklerose des koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßsystems. Es konnten sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 8246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme 5 mg Ertugliflozin (N = 2752), 15 mg Ertugliflozin (N = 2747) oder Placebo (N = 2747) randomisiert zugeteilt, welche jeweils zusätzlich zu der bestehenden begleitenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten verabreicht wurden. In den beiden Ertugliflozin-Interventionsarmen waren keine patientenindividuellen Dosisanpassungen vorgesehen. In der Studie VERTIS CV erhielten im Vergleichsarm nahezu alle Patientinnen und Patienten bereits zu Beginn eine antidiabetische Therapie, die aus einer Behandlung mit einem, zwei oder drei und mehr Antidiabetika bestand. Knapp die Hälfte der Studienteilnehmer wurde mit Insulin bzw. mit Insulinanaloga behandelt. Aufgrund der unterschiedlichen antidiabetischen Vortherapien bzw. Therapiestufen in der Studienpopulation lassen sich die untersuchten Patientinnen und Patienten nicht in die entsprechenden Patientengruppen und respektiven Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuordnen. Laut Studienprotokoll war die Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren nicht erlaubt. Dementsprechend erhielt nur eine Person im Vergleichsarm zu Studienbeginn einen SGLT-2-Inhibitor, während drei Personen zur Abschussvisite SGLT-2-Inhibitoren verabreicht wurden. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) erhielten, betrug im Vergleichsarm nur 3,1 % zu Studienbeginn und 5,6 % zur Abschlussvisite. Im Gegensatz zu der in der Studie durchgeführten antidiabetischen Standardtherapie empfehlen die NVL und die europäischen Leitlinien explizit eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren bzw. mit GLP-1-RA bei diesem Patientenkollektiv. Auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den jeweiligen Subpopulationen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung werden die SGLT-2-Inhibitoren Empagliflozin oder Dapagliflozin und den GLP-1-RA Liraglutid als Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre zu erwarten gewesen, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit den oben genannten Wirkstoffen behandelt worden wären. Auch vor dem

Hintergrund, dass bei der antidiabetischen Therapie im Vergleichsarm die aktuellen Leitlinienempfehlungen außer Acht gelassen wurden, wird die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie VERTIS CV als nicht adäquat erachtet. Aus diesem Grund wird die Studie für die frühe Nutzenbewertung nicht herangezogen.

**b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es liegen keine Daten vor.

**b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Siehe Ausführungen zu der Studie VERTIS CV unter Patientengruppe a2)

**c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es liegen keine Daten vor.

**c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Siehe Ausführungen zu der Studie VERTIS CV unter Patientengruppe a2)

**d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es liegen keine Daten vor.

**d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Siehe Ausführungen zu der Studie VERTIS CV unter Patientengruppe a2)

#### **4.5.18 Tirzepatid**

##### **4.5.18.1 Beschluss des G-BA vom 02.05. 2024 (59)**

Tirzepatid (Mounjaro®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- – als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus

**a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid.

Ergebnis: Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

**c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin+ Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vorgelegt. SURPASS-4 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. In der Studie wurde die Gabe von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) versus Insulin glargin (1 Arm, U100), jeweils zusätzlich zur bisherigen oralen blut-zuckersenkenden Therapie, verglichen. Die vergleichende Behandlungsphase dauerte in der Studie 52 Wochen mit einer variablen Behandlungsphase von Woche

52 bis Woche 104. Relevant für die frühe Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Erwachsenen, die als Vorbehandlung eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin erhalten hatten. Daraus resultieren für die relevante Teilpopulation 107 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen mit Tirzepatid gegenüber 122 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin. Bei etwa 90 % der Studienteilnehmenden lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.

Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von < 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Ergebnis Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung: Für die Bewertung der Patientenpopulation d1 liegen Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin bei insulin-erfahrenen Erwachsenen. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Das Insulinregime im Vergleichsarm entspricht einer intensivierten Insulintherapie (ICT) gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ5D-VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt

**d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid

Ergebnis: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem

bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt (s.o.)

Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fazit: Frühe Nutzenbewertung G-BA**

Der G-BA hat vor dem Hintergrund der aktualisierten NVL erstmalig im Verfahren für Ertugliflozin folgende Patientengruppen unterschieden und entsprechende zVT festgelegt:

**a1) Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid

**a2) Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin

**b1) Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

zVT: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

**b2) Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

zVT: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

**c1) Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

zVT: Humaninsulin + Metformin

**c2) Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

zVT: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

**d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

**d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

zVT: Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid

Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für die Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

| Wirkstoff                                        | Anwendungsgebiet                                                           | G-BA-Beschluss                         |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Linagliptin</b>                               | Monotherapie                                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Metformin                                                                | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH + Metformin                                                           | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin (+ ggf. Metformin)                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
| <b>Sitagliptin</b>                               | Monotherapie                                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Metformin                                                                | Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen |
|                                                  | + SH                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH + Metformin                                                           | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin (+ ggf. Met.)                                                    | Zusatznutzen nicht belegt              |
| <b>Fixkombination<br/>Sitagliptin/Metformin</b>  | Sitagliptin/Metformin                                                      | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin                                                                  | Zusatznutzen nicht belegt              |
| <b>Vildagliptin</b>                              | Monotherapie                                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Metformin                                                                | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH + Metformin                                                           | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin (+ ggf. Metformin)                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
| <b>Fixkombination<br/>Vildagliptin/Metformin</b> | Vildagliptin/Metformin                                                     | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin                                                                  | Zusatznutzen nicht belegt              |
| <b>Saxagliptin</b>                               | + Metformin                                                                | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH + Metformin                                                           | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin (+ ggf. Metformin)                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
| <b>Fixkombination<br/>Saxagliptin/Metformin</b>  | Saxagliptin/Metformin                                                      | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + SH                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + Insulin (+ ggf. Metformin)                                               | Zusatznutzen nicht belegt              |
|                                                  | + andere Mittel zur Behandlung des Diabetes mellitus außer Insulin oder SH | Zusatznutzen nicht belegt              |

| Wirkstoff                                      | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                          | G-BA-Beschluss                               |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Dapagliflozin</b>                           | Monotherapie bei Patienten <u>ohne und mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko                                                                                              | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                | Patienten, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>ohne</u> hohes kardiovaskuläres Risiko    | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                | Patienten, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko     | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
|                                                | Patienten, bei denen die Behandlung mit mind. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>ohne</u> hohes kardiovaskuläres Risiko | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                | Patienten, bei denen die Behandlung mit mind. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko  | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
|                                                | Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>ohne</u> hohes kardiovaskuläres Risiko                                   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                | Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko                                    | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
|                                                |                                                                                                                                                                           |                                              |
| <b>Fixkombination Dapagliflozin/ Metformin</b> | Patienten, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>ohne</u> hohes kardiovaskuläres Risiko    | Zusatznutzen nicht belegt                    |

| Wirkstoff                                     | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                          | G-BA-Beschluss                               |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                               | Patienten, bei denen die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko     | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
|                                               | Patienten, bei denen die Behandlung mit mind. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>ohne</u> hohes kardiovaskuläres Risiko | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | Patienten, bei denen die Behandlung mit mind. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko  | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
|                                               | Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>ohne</u> hohes kardiovaskuläres Risiko                                   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | Patienten, bei denen die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert <u>mit</u> hohem kardiovaskulären Risiko                                    | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
| <b>Canagliflozin</b>                          | Monotherapie                                                                                                                                                              | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | + Metformin                                                                                                                                                               | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | + SH                                                                                                                                                                      | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | + mind. zwei anderen blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin)                                                                                                            | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | + Insulin                                                                                                                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt                    |
| <b>Fixkombination Canagliflozin/Metformin</b> | Canagliflozin/Metformin                                                                                                                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | + andere blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin)                                                                                                                        | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                               | + Insulin                                                                                                                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt                    |

| Wirkstoff            | Anwendungsgebiet                                                                                                                                | G-BA-Beschluss                               |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Empagliflozin</b> | Monotherapie bei Patienten <u>ohne und mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                                           | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                      | + Metformin bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                                                                      | Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen       |
|                      | + Metformin bei Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                                                     | Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen |
|                      | + einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                      | + einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) bei Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung  | Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen |
|                      | + mind. zwei anderen blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin) bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                      | + mind. zwei anderen blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin) bei Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                  | Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen |
|                      | + Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                                  | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                      | + Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) bei Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                 | Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>Ertugliflozin</b> | Insulin-naive Erwachsene <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem | Zusatznutzen nicht belegt                    |

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | G-BA-Beschluss            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|           | blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben                                                                                                                                                                                                                                             |                           |
|           | Insulin-naive Erwachsene <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben                                                                                            | Zusatznutzen nicht belegt |
|           | Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht  | Zusatznutzen nicht belegt |
|           | Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht | Zusatznutzen nicht belegt |
|           | Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln                                                                                                           | Zusatznutzen nicht belegt |

| Wirkstoff                                              | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                            | G-BA-Beschluss            |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                        | keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht                                                                                                                         |                           |
|                                                        | Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben  | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                        | Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben | Zusatznutzen nicht belegt |
| <b>Fixkombination<br/>Empagliflozin/<br/>Metformin</b> | Empagliflozin/Metformin bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                                                                                                                                                      | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                        | Empagliflozin/Metformin bei Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                                                                                                                                     | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                        | + andere blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin) bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                                                                                                                           | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                        | + andere blutzuckersenkende Mittel (außer Insulin) bei Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                                                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                        | + Insulin bei Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung                                                                                                                                                                    | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                        | + Insulin bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                                                                                                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt |

| Wirkstoff                                                | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                     | G-BA-Beschluss                               |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Fixkombination<br/>Empagliflozin/<br/>Linagliptin</b> | Patienten, die unzu-<br>reichend auf eine Kombi-<br>nation von mindestens<br>zwei Blutzucker senken-<br>den Arzneimitteln (außer<br>Insulin; Metformin und/<br>oder SH und Empagliflo-<br>zin oder Linagliptin einge-<br>stellt sind | Zusatznutzen nicht belegt                    |
| <b>Fixkombination<br/>Ertugliflozin/Sitagliptin</b>      | Patienten, die unzu-<br>reichend auf eine orale<br>Zweifachkombination (in-<br>klusive Metformin) einge-<br>stellt sind                                                                                                              | Zusatznutzen nicht belegt                    |
| <b>Lixisenatid</b>                                       | + Metformin                                                                                                                                                                                                                          | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | + Sulfonylharnstoff                                                                                                                                                                                                                  | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | + Metformin +<br>Sulfonylharnstoff                                                                                                                                                                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | + Basalinsulin +<br>ggf. Metformin                                                                                                                                                                                                   | Zusatznutzen nicht belegt                    |
| <b>Albiglutid</b>                                        | Monotherapie                                                                                                                                                                                                                         | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | + Metformin                                                                                                                                                                                                                          | Hinweis auf einen geringen Zu-<br>satznutzen |
|                                                          | + zwei andere blutzucker-<br>senkende Mittel (außer<br>Metformin und Insulin)                                                                                                                                                        | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | + zwei andere blutzucker-<br>senkende Mittel                                                                                                                                                                                         | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | + Insulin (mit oder ohne<br>orale Antidiabetika                                                                                                                                                                                      | Zusatznutzen nicht belegt                    |
| <b>Dulaglutid</b>                                        | Monotherapie                                                                                                                                                                                                                         | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | Patienten, bei denen der<br>Blutzucker durch die Be-<br>handlung mit einem an-<br>deren blutzuckersenkenden<br>Arzneimittel nicht<br>ausreichend kontrolliert<br>ist                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | Patienten, bei denen der<br>Blutzucker durch die Be-<br>handlung mit mindestens<br>zwei anderen blutzucker-<br>senkenden Arzneimittel<br>(außer Insulin) nicht aus-<br>reichend kontrolliert ist                                     | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|                                                          | Patienten, bei denen der<br>Blutzucker durch die Be-<br>handlung mit Insulin (mit                                                                                                                                                    | Anhaltspunkt für geringen Zu-<br>satznutzen  |

| Wirkstoff                                                                                                           | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                | G-BA-Beschluss            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                     | oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert ist                                                                                                    |                           |
| <b>Insulin degludec</b><br><br>(zur besseren Übersichtlichkeit wurde nur die Beschlüsse für Erwachsene dargestellt) | Patienten, die unzureichend auf eine Zweifachkombination (außer Insulin) eingestellt sind                                                                                                       | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                                                                                     | Patienten, die unzureichend auf eine BOT (Metformin + Insulin) eingestellt sind                                                                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt |
| <b>Fixkombination Insulin degludec/ Liraglutid</b>                                                                  | Patienten, die unzureichend auf eine orale Zweifachkombination (inklusive Metformin) eingestellt sind                                                                                           | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                                                                                     | Patienten, die unzureichend auf eine BOT (Metformin + Insulin) eingestellt sind                                                                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                                                                                     | Patienten, die unzureichend auf eine BOT (Insulin + andere(s) orales Arzneimittel außer Metformin) eingestellt sind                                                                             | Zusatznutzen nicht belegt |
| <b>Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid</b>                                                                   | Patienten, die unzureichend auf eine orale Zweifachkombination (inklusive Metformin) eingestellt sind                                                                                           | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                                                                                     | Patienten, die unzureichend auf eine BOT (Metformin + Insulin) eingestellt sind                                                                                                                 | Zusatznutzen nicht belegt |
| <b>Semaglutid</b>                                                                                                   | Monotherapie bei Patienten <u>ohne und mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung                                                                                                           | Zusatznutzen nicht belegt |
|                                                                                                                     | Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert ist <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung | Zusatznutzen nicht belegt |

| Wirkstoff         | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                           | G-BA-Beschluss            |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                   | Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert ist <u>mit</u> manifester kardiovaskuläre Erkrankung                            | Zusatznutzen nicht belegt |
|                   | Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert ist <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung  | Zusatznutzen nicht belegt |
|                   | Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert ist <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung | Zusatznutzen nicht belegt |
|                   | Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert ist <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung      | Zusatznutzen nicht belegt |
|                   | Patienten, bei denen der Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert ist <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung     | Zusatznutzen nicht belegt |
| <b>Tirzepatid</b> | a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus                                                  | Zusatznutzen nicht belegt |

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | G-BA-Beschluss            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|           | einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben                                                                                                                                                                                                                                          |                           |
|           | a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben                                                                      | Zusatznutzen nicht belegt |
|           | b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht | Zusatznutzen nicht belegt |
|           | b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.             | Zusatznutzen nicht belegt |
|           | c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arznei-                                                                                                                        | Zusatznutzen nicht belegt |

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | G-BA-Beschluss                               |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|           | mitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht                                                                                                                                                                                                               |                                              |
|           | c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht | Zusatznutzen nicht belegt                    |
|           | d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben                                                                                                                                      | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
|           | d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben                                                                                                                                     | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |

## **4.6 G-BA-Beschlüsse zum Disease Management Programm**

### **4.6.1 DMP Diabetes mellitus Typ 2 (60)**

Der G-BA hat am 16.06.2022 eine Änderung des DMP Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen, diese ist am 01.10.2022 in Kraft getreten.

Zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 werden folgende Aussagen getroffen:

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie ist zu beachten, ob es sich um Patientinnen und Patienten ohne oder mit Vorliegen einer manifesten arteriosklerotischen kardiovaskulären Komorbidität, einer Nephropathie oder einer Herzinsuffizienz handelt.

#### **1. Patienten ohne manifeste arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, Nephropathie oder Herzinsuffizienz**

Bei diesen Patientinnen und Patienten sollte, wenn eine medikamentöse Primärtherapie erforderlich ist, eine Monotherapie mit Metformin begonnen werden. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Eine Überlegenheit für Insulin als Ersttherapie gegenüber diesen oralen Antidiabetika in Monotherapie ist nicht belegt. Bei hohem Ausgangsglukose und HbA1c-Wert und erforderlicher starker Wirkung kann auch im Rahmen der Ersttherapie der Einsatz von Insulin notwendig sein. Wird das individuelle Therapieziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht, so erfolgt eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, ggf. Gliclazid). Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder einem HbA1c Therapiezielbereich unter 7,0 Prozent, kann unter Beachtung der Patientinnen- und Patientenpräferenzen und individuellen Nutzen- Risikoabwägung vorrangig Empagliflozin und nachrangig ein anderes Antidiabetikum gegeben werden. Wird nach weiteren maximal 6 Monaten der Kombinationstherapie der HbA1c-Zielwert weiterhin nicht erreicht, sollte eine Therapie mit Metformin und einem Basalinsulin begonnen werden. Vor allen weiteren Therapieeskalationen sollten jeweils erneut die Therapiestrategie und das Therapieziel in einer partizipativen Entscheidungsfindung überprüft werden. Ist eine weitere Therapieeskalation notwendig, sollte zunächst eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulin (ggf. als Mischinsulin) eingesetzt werden. Besteht darüber hinaus erhöhter Therapiebedarf, sollte mit einer intensivierten Insulintherapie begonnen werden.

#### **2. Patienten mit manifester arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (durchgemachter Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall oder bedeutsame arterielle Stenose > 50%) oder klinisch relevanter Nephropathie (eGFR < 45ml/min oder AKR > 30 mg/g Kreatinin)**

Patientinnen und Patienten mit unzureichender Kontrolle des Diabetes und Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, die bereits mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, soll darüber hinaus eine Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin erhalten, wenn Patientinnen und Patienten nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind. Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Nephropathie sollen frühzeitig eine Kombinationstherapie aus Metformin plus einem SGLT 2 Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor Agonist erhalten, wenn Patientinnen und Patienten nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind. Wird nach maximal 6 Monaten der Kombinationstherapie das individuelle Therapieziel nicht erreicht, sollte eine Therapieeskalation mit zusätzlichem Basalinsulin begonnen werden. Vor allen weiteren Therapieeskalationen soll jeweils erneut die Therapiestrategie und das Therapieziel in einer partizipativen Entscheidungsfindung überprüft werden. Ist eine weitere Thera-

pieeskalation notwendig, sollte zunächst eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulin (ggf. als Mischinsulin) eingesetzt werden. Besteht darüber hinaus erhöhter Therapiebedarf, sollte mit einer intensivierten Insulintherapie begonnen werden.

**Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40%)**

Diese Patientinnen und Patienten sollten primär, d.h. unabhängig vom HbA1c-Wert und zusätzlich zur Standardtherapie, eine Kombinationstherapie aus Metformin plus Dapagliflozin, nachrangig Metformin plus Empagliflozin erhalten, wenn Patientinnen und Patienten nach Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen dazu bereit sind. Die Kombinationstherapie mit Metformin ist bei Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz kontraindiziert.

**Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte:**

Alpha-Glukosidasehemmer

Glinide

Andere Antidiabetika (z. B. Glimepirid).

DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

## 4.7 Cochrane Reviews

Ein 2011 erschienener Review von Shyangdan et al. (61) zur Wirksamkeit der GLP-1-Rezeptoragonisten bestätigt die in der NVL beschriebene Einschätzung der Wirksamkeit dieser Wirkstoffe. Die Autoren des Reviews verweisen darauf, dass keine der 17 eingeschlossenen RCT aufgrund kurzer Studienzeiten Aussagen zu Nutzen und Risiken der Therapie erlaubt.

Seit 2016 wurden folgende für den Medikationskatalog relevante Cochrane-Review publiziert:

### 4.7.1. Vos RC et al. (2016) Insulinmonotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control (62)

Untersuchung der Wirksamkeit von oralen Antidiabetika zusätzlich zu einer Insulintherapie bei Patienten, deren Blutzucker unter der Insulinmonotherapie unzureichend eingestellt ist.

Es konnten 37 RCTs einbezogen werden; vielfach bestand jedoch ein Risiko für Verzerrungen (z.B. unzureichende Power). Als orale Antidiabetika wurden Sulfonylharnstoffe (insbesondere Glibenclamid), Metformin, Pioglitazon Alpha-Glucosidase-inhibitoren, DPP4-Inhibitoren und in einer Studie eine Kombination aus Metformin und Glimepirid eingesetzt. Als Vergleich dienten Patienten mit Insulinmonotherapie. Bei der Insulintherapie kamen verschiedene Regimes zum Einsatz.

Der HbA1c-Wert konnte durch die Kombination mit oralen Antidiabetika um 0,4 % bis 1 % gesenkt werden. Bei den meisten Kombinationsbehandlungen konnte die Insulindosis gesenkt werden, während Patienten mit Monotherapie steigende Dosen an Insulin benötigten. Bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen wurden mehr Hypoglykämien und Gewichtszunahmen beobachtet. Nur eine Studie erhob die Patientenzufriedenheit. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen Kombinations- und Monotherapie. Gesamtmortalität oder Lebensqualität wurden in keiner Studie untersucht.

Schlussfolgerung der Autoren: Die Gaben von oralen Antidiabetika zu einer Insulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und unzureichender Blutzuckersenkung hat positive Effekte auf den Blutzucker und den Insulinverbrauch. Die bekannten Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika sind hierbei zu beachten.

### 4.7.2. Fullerton B et al. (2018). Short-acting analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus (63)

Untersuchung der Wirksamkeit kurzwirkender Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin bei erwachsenen, nicht schwangeren Patienten mit Diabetes Typ 2.

In den Review konnten 10 RCTs mit mindestens 24 Wochen Interventionsdauer (im Mittel 41 Wochen) und 2751 Teilnehmern einbezogen werden. Die Studien waren nicht verblindet, so dass die Gefahr eines Bias insbesondere für subjektive Outcomes – insbesondere Hypoglykämien – besteht.

Die Datenlage lies keine Metaanalyse zu; die Studien waren nicht auf die Erhebung von Langzeiteffekten (Gesamtmortalität, mikro- und makrovaskuläre Komplikationen) angelegt.

Schlussfolgerung der Autoren: Es zeigt sich kein deutlicher Nutzen von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bei Patienten mit Typ 2-Diabetes. Insgesamt war die Inzidenz der schweren Hypoglykämien gering. Die Studiendauer war zu kurz, um Aussagen zur Gesamtmortalität zu treffen. Es zeigte sich kein deutlicher Effekt auf gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Evidenz ist als gering einzustufen, da die Studien nicht verblindet waren.

#### **4.7.3. Madsen KS et al. (2019) Metformin and second- or third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus (64)**

Untersuchung der Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von Metformin und Sulfonylharnstoffen der 2 oder 3. Generation (M+S) im Vergleich zu einer Kombination mit Metformin und anderen Kombinationspartner oder einer Metformin-Monotherapie bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) mit Diabetes mellitus Typ 2.

In den Review wurden 32 RCT mit 38.746 Teilnehmern einbezogen mit einer Behandlungsdauer zwischen einem und vier Jahren. Untersucht wurde die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität, schwere unerwünschte Ereignisse, nicht fataler Schlaganfall, nicht fataler Herzinfarkt und mikrovaskuläre Komplikationen.

Für die gewählten Endpunkte lag nur eine begrenzte Anzahl an Daten vor. Durch geringe Teilnehmerzahl in einzelnen Studien wiesen die Ergebnisse große Konfidenzintervalle auf. Insgesamt zeigten die vorhandenen Studien keinen Unterschied zwischen M+S und anderen Kombinationen bezüglich der untersuchten Outcomes. In den Studien wurden jedoch unter M+S im Vergleich zu anderen Kombinationstherapien mit Metformin mehr Hypoglykämien berichtet; im Vergleich zur Monotherapie waren die Ergebnisse uneinheitlich.

Schlussfolgerung der Autoren: Es gibt keine schlüssigen Hinweise, dass in Bezug auf relevante Patientenorientierte Endpunkte Unterschiede hinsichtlich Nutzen oder Schaden zwischen M+S im Vergleich zu Therapien mit anderen Kombinationen mit Metformin sowie Metformin-Monotherapie besteht.

#### **4.7.4. Gnesin F et al (2020) Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus (65)**

Ziel des Reviews war eine Untersuchung der Wirkung einer Metformin-Monotherapie im Vergleich zu keiner Intervention, zu Verhaltensänderung oder zu einer anderen blutzuckersenkenden Therapie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes.

18 RCTs (mit mehreren Studienarmen) mit insgesamt 10.680 Teilnehmern und einer Studiendauer zwischen einem und fast 11 Jahren wurden in den Review eingeschlossen. In allen Studien lag der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben, bei ca. 58%. Zentrale Outcomes waren Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SAE), Lebensqualität, kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt nicht tödlicher Schlaganfall und Niereinsuffizienz im Endstadium. 2 Studien verglichen Metformin mit Insulin, 7 mit Sulfonylharnstoffen, 7 mit Thiazolidinen, 3 mit DPP4- Hemmern, 1 mit GLP-1-Rezeptoragonisten, 1 mit Meglitinid und 2 Studien ohne Behandlung.

Schlussfolgerung der Autoren: Es wurden in den Studien überwiegend Blutzuckerwerte berichtet, zu den genannten Endpunkten lagen nur wenige Informationen vor. Die verfügbaren Daten zeigen keinen Vorteil oder auch Schaden von Metformin. Die Autoren bezeichnen die Studien als schlecht durchgeführt mit zum Teil zu geringer Fallzahl. Da noch Untersuchungen zurzeit durchgeführt werden, hoffen die Autoren auf belastbare Ergebnisse.

#### **4.7.5. Semlitsch T et al. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. (66)**

Ziel des Reviews ist es, die Wirkung einer Langzeitbehandlung mit (ultra-)langwirkenden Insulinanaloge mit einer NPH-Insulin-Behandlung bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zu vergleichen.

24 RCTs konnten eingeschlossen werden (16 RCT: Insulin glargin vs. NPH-Insulin; 8 RCTs: Insulin detemir vs. NPH-Insulin). Studiendauer: 24 Wochen bis 5 Jahre. Alle Studien wiesen ein unklares oder hohes Risiko für Verzerrung auf.

Unter einer Behandlung mit Insulin glargin und Insulin detemir kam es im Vergleich zu NPH Insulin seltener zu Hypoglykämien. Die Wirkung auf den HbA1c-Wert war vergleichbar. In fast allen Studien fehlten Angaben zu patientenrelevanten Outcomes wie Mortalität, Diabetesbezogenen Komplikationen, Lebensqualität und sozioökonomische Effekte. Sofern Daten vorhanden waren, zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Es konnte keine Studie identifiziert werden, bei der ultralangwirkendes Insulin (Insulin glargin U300) oder Insulin degludec mit NPH Insulin verglichen wurde.

Schlussfolgerung der Autoren: Während die Wirkung auf den HbA1c-Wert vergleichbar war, traten unter Insulin glargin und Insulin detemir im Vergleich zu NPH-Insulin weniger Hypoglykämien auf. Insulin detemir reduzierte die Inzidenz schwerer Hypoglykämien im Vergleich zu NPH Insulin, wobei insgesamt schwere Hypoglykämien selten auftraten und die absolute Risikoreduktion gering war. In den Studien wurde ein fast normaler Blutzuckerwert angestrebt, so dass die Ergebnisse nur auf Personen übertragbar sind, bei denen dies ebenfalls der Fall ist. In der Praxis ist dies nicht bei allen Patienten der Fall, so dass der Vorteil von Insulin glargin oder detemir hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien geringer wird. Die meisten Studien berichteten keine patientenrelevanten Outcomes. Alle Studien wiesen Durchführungsprobleme auf.

### **Fazit: Cochrane Reviews**

Kombination von oralen Antidiabetika zur Insulintherapie bei unzureichender Blutzuckersenkung unter Insulinmonotherapie: Die Blutzuckerwerte werden reduziert, die täglichen Insulindosen konnten verringert werden.

Es konnte – bei geringer Evidenzlage – nicht gezeigt werden, dass kurzwirkende Insulinanaloge im Vergleich zu Humaninsulin patientenrelevante Endpunkte verbessern.

Insulin glargin und Insulin detemir scheinen im Vergleich zu NPH Insulin seltener zu Hypoglykämien zu führen, bei Patienten, bei denen ein fast normaler Blutzuckerwert angestrebt wird.

Ob Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen der 2. und 3. Generation hinsichtlich des Nutzens und Schadens bezogen auf patientenrelevante Outcomes besser abschneidet als eine Kombination von Metformin mit anderen Antidiabetika oder eine Metformin-Monotherapie kann aufgrund der Datenlage nicht beantwortet werden.

Die Studienlage erlaubt keine Bewertung, ob eine Metformin-Monotherapie besser oder schlechter Outcomes bewirkt im Vergleich zu keiner Intervention, Lebensstiländerung oder anderer blutzuckersenkenden Therapie.

Die Ergebnisse der Cochrane-Reviews führen zu keiner Änderung der im Medikationskatalog vorgenommenen Bewertung der Substanzen.

## **4.8 WirkstoffAktuell**

WirkstoffAktuell ist eine Information der KBV im Rahmen der § 73 Abs. 8 SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

### **4.8.1 Sitagliptin (67)**

- Sitagliptin senkt zwar das HbA1c, verbessert aber nicht die patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität und kardiovaskuläre Mortalität. Symptomatische Hypoglykämien wurden seltener registriert als unter Sulfonylharnstoffen.
- Primär sind Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch Empagliflozin und Liraglutid). Sitagliptin ist daher insbesondere für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

### **4.8.2 Saxagliptin (68)**

- Auf die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (Reduzierung von Herzinfarkten, instabiler Angina oder Schlaganfällen) hatte Saxagliptin in der SAVOR-TIMI-53-Studie keinen Einfluss. Symptomatische Hypoglykämien traten unter Saxagliptin zusätzlich zur Standard of Care (SOC) häufiger auf als unter Placebo zusätzlich zu einer SOC. Stationäre Behandlungen wegen einer Herzinsuffizienz waren im Interventionsarm mit Saxagliptin verglichen mit Placebo zusätzlich zu SOC statistisch signifikant erhöht.
- In der antidiabetischen Behandlung sind Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Saxagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

### **4.8.3 Vildagliptin (69)**

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes senkt Vildagliptin in der Monotherapie oder als Add-on zu Sulfonylharnstoffen, Metformin, Pioglitazon oder Insulin den HbA1c-Wert um durchschnittlich 0,5–1,0 %.
- In der antidiabetischen Behandlung sind primär Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin). Bei Patienten mit zusätzlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko gilt dies auch für Dapagliflozin, Empagliflozin, Liraglutid oder Semaglutid. Eine Verbesserung der Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zeigten nur Empagliflozin und Liraglutid. Vildagliptin kann für Patienten geeignet sein, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können

### **4.8.4 Exenatide (70)**

- Insulin ist Mittel der Wahl bei Typ-2-Diabetikern, bei denen mit oralen Antidiabetika keine stabile Normoglykämie erreicht werden kann. Exenatide kann in ausgewählten Einzelfällen indiziert sein. Die hohen Behandlungskosten sind zu berücksichtigen.

- Zu Exenatide fehlen Endpunktstudien zur Prävention diabetischer Komplikation ebenso wie Studien zu Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Angaben zur Letalität. Aus diesen Gründen können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine genauen Kriterien, für welche Patienten Exenatide geeignet sein könnte, angegeben werden. Vorstellbar wären Einzelfälle von Patienten mit starkem Übergewicht, deutlicher Gewichtszunahme nach Beginn einer Insulintherapie oder schwerer postprandialer Hyperglykämie.
- Es fehlen Daten zur Langzeitsicherheit von Exenatide.

#### **4.8.5 Liraglutid (71)**

- Die kardiovaskuläre Sicherheit wurde in der LEADER-Studie bei Diabetespatienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder kardiovaskulären Risikofaktoren überprüft. Als Add-on Therapie zur bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verringert Liraglutid im Vergleich zu Placebo nach 3,8 Jahren statistisch signifikant die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität (ARR 1,4 % bzw. 1,3 %). Hypoglykämien mit Plasma-glukosewerten < 56mg/dl waren unter Liraglutid seltener als unter Placebo, nicht aber schwere, symptomatische Hypoglykämien. Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich darüber hinaus beim kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Schlaganfall) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die stationären Behandlungen aufgrund einer Herzinsuffizienz traten im Liraglutid-Arm bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und unabhängig vom eGFR-Wert seltener auf. Eine Verminderung mikroangiopathischer Komplikationen konnte nicht belegt werden.
- Gastrointestinale Nebenwirkungen traten statistisch signifikant häufiger unter Liraglutid im Vergleich zu Placebo auf.
- Aufgrund von Limitationen der LEADER Studie (wie z.B. die ausschließliche Untersuchung bei einer Risikogruppe) sollte das kostenintensive Liraglutid als Mittel der Reserve – vorwiegend bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen – eingesetzt werden.

### **Fazit: WirkstoffAktuell**

**Sitagliptin:** Primär sind Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch Empagliflozin und Liraglutid). Sitagliptin ist daher insbesondere für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

**Saxagliptin:** In der antidiabetischen Behandlung sind Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Saxagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

**Vildagliptin:** In der antidiabetischen Behandlung sind primär Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin). Bei Patienten mit zusätzlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko gilt dies auch für Dapagliflozin, Empagliflozin, Liraglutid oder Semaglutid. Vildagliptin kann für Patienten geeignet sein, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

**Exenatide:** Einsatz nur in begründeten Einzelfällen (z.B. hoher BMI, oder inakzeptable Hypoglykämieeigung unter Insulin)

**Liraglutid:** Mittel der Reserve, vorwiegend bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. Häufig auftretende Magen-Darm-Störungen schränken Anwendung ein.

## 4.9 atd arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank

In der atd Arzneimitteldatenbank werden folgende Bewertungen vorgenommen (72):

- *Mittel der Wahl:*  
Wirkstoffe, die nach dem Stand der therapeutischen Kenntnis aufgrund von *Wirksamkeit, Sicherheit und Erprobungsgrad als Mittel erste Wahl gelten und als Standardtherapeutika* gewertet werden können.
- *Mittel der Reserve:*  
Arzneimittel, die erst eingesetzt werden sollten, wenn die Mittel der Wahl versagen oder *nicht anwendbar* erscheinen.
- *Variante ohne besonderen Stellenwert:*  
Molekülvarianten oder Arzneimittel des gleichen Wirktyps, bei denen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit kein klinisch relevanter Vorteil gegenüber erprobten Bezugssubstanzen zu erkennen ist.
- *Umstrittenes Therapieprinzip:*  
Arzneimittel, bei denen das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kontrovers beurteilt wird oder deren dokumentierter Nutzen durch besondere Risiken in Frage gestellt wird.
- *Zweifelhaftes Therapieprinzip:*  
Arzneimittel, deren Stellenwert und therapeutischer Nutzen im Rahmen einer rationalen Arzneitherapie nicht hinreichend belegt erscheint.
- *Überholtes Therapieprinzip:*  
Arzneimittel, deren therapeutischer Stellenwert durch besser wirksame oder besser verträgliche therapeutischen Strategien in Frage gestellt wird.

Die folgenden Angaben sind der atd-Arzneimitteldatenbank entnommen.

### 4.9.1 Insuline

Humaninsulin: Mittel der Wahl zur Substitution bei Insulinmangel, Mittel der Reserve bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Wirkverlust der oralen Therapie

- **Insulin human:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin human als Mittel der Wahl bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gekennzeichnet.
- **Insulin aspart (schnell wirkendes Insulinanalogon):** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin aspart Mittel der Reserve. Es kommt lediglich für Patienten infrage, bei denen die veränderte Pharmakokinetik individuelle Therapieprobleme lösen könnte.
- **Insulin detemir (lang wirkendes Basalanalogon):** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin detemir ein umstrittenes Therapieprinzip.
- **Insulin glargin (lang wirkendes Basalanalogon):** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin glargin ein umstrittenes Therapieprinzip.
- **Insulin glulisin (schnell wirkendes Insulinanalogon):** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin glulisin ein umstrittenes Therapieprinzip.
- **Insulin lispro (schnell wirkendes Insulinanalogon):** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin lispro ein umstrittenes Therapieprinzip.
- **Insulin degludec (lang wirkendes Insulinanalogon):** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Insulin degludec ein umstrittenes Therapieprinzip.

Für Insulin degludec + Liraglutid (außer Handel) sowie Insulin glargin + Lixisenatid liegen keine Bewertungen vor

#### 4.9.2 Biguanide

- **Metformin-HCL:** Mittel der Wahl für übergewichtige Diabetiker

Für Metformin/Dapagliflozin, Metformin/Pioglitazon, Metformin/Saxagliptin, Metformin/Sitagliptin und Metformin/Vildagliptin liegen keine Bewertungen vor, auch nicht für Metformin-Kombinationen, die außer Handel sind (mit Canagliflozin, Empagliflozin, Glibenclamid oder Rosiglitazon).

#### 4.9.3 Sulfonylharnstoffe

Mittel der Reserve – bezogen auf Glibenclamid, für das die Beleglage am besten ist – zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wenn eine medikamentöse Therapie zur Stoffwechsel-führung notwendig erscheint und Metformin nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Offenbar werden vor allem Folgeerkrankungen durch mikrovaskuläre Komplikationen beeinflusst, nicht jedoch oder nicht signifikant Schlaganfälle oder Herzinfarkte.

- **Glibenclamid:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Glibenclamid Mittel der Reserve zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern, wenn Änderung von Ernährung und Lebensgewohnheiten nicht ausreichen und Metformin nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist.
- **Glimepirid:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Glimepirid eine Variante ohne besonderen Stellenwert.
- **Gliquidon:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Gliquidon eine Variante ohne besonderen Stellenwert.
- **Gliclazid:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Gliclazid eine Variante ohne besonderen Stellenwert.

Für Kombinationen oraler Antidiabetika liegen keine Bewertungen vor.

#### 4.9.4 Alpha-Glukosidasehemmer

zweifelhaftes Therapieprinzip

- **Acarbose:** Zweifelhafte Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank.
- **Miglitol:** Zweifelhafte Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank (außer Handel).

#### 4.9.5 DDP-4-Hemmer (Gliptine)

Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. Stoffgruppe, deren bisherige Abkömmlinge Saxagliptin, Sitagliptin, Linagliptin und Vildagliptin relativ wirkschwach und bezüglich klinischer Wirksamkeit (kein Nutzen im Hinblick auf Folgeerkrankungen) und Sicherheit unbefriedigend dokumentiert sind. Die Autoren raten von dem Gebrauch ab.

- **Saxagliptin:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. Saxagliptin mindert in placebokontrollierten allein oder als Zusatz das HbA1c geringfügig um 0,4 % bis 0,8 %. Die erste Endpunktstudie mit Saxagliptin, die SAVOR-TIMI-53-Studie, an der 16.500 im Mittel 65-jährige Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko multinational teilgenommen haben, ist negativ ausgefallen: Saxagliptin hat als Zusatz zur bisherigen Therapie keinen günstigeren Einfluss als Placebo auf den primären Wirksamkeitsendpunkt, einer Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod (Hazard Ratio (HR): 1,0). Auch ein um Krankenhausaufnahmen wegen instabiler Angina, koronarer Revaskularisation oder Herzinsuffizienz erweiterter sekundärer Endpunkt bleibt unbeeinflusst (HR 1,03). Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz

(3,5 % vs. 2,8 %), Hypoglykämien insgesamt (15,3 % vs. 13,4 %) und schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe (2,1 % vs. 1,7 %) treten unter Verum signifikant häufiger auf, numerisch auch Todesfälle jeder Genese (4,9 % vs. 4,2 %). Die atd-Autoren sehen bei derzeitigem Kenntnisstand keine Indikation für das Mittel und raten von Saxagliptin ab.

- **Sitagliptin:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. Sitagliptin senkt das HbA1c im Vergleich zu einer Behandlung mit Plazebo um 0,6 % bis 0,8 %. In der TECOS-Studie hat die Zusatztherapie mit Sitagliptin über drei Jahre im Vergleich zu Plazebo bei Typ-2-Diabetikern mit vaskulären Vorerkrankungen trotz weiterer HbA1c-Senkung keinen Einfluss auf die Rate an Herzinfarkten, instabiler Angina pectoris, Schlaganfällen oder kardiovaskulären Todesfällen. Der angestrebte Nachweis einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse schlägt fehl. Die atd-Autoren raten von Sitagliptin ab.
- **Vildagliptin:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. Mit einer Kombination wird eine zusätzliche Senkung des HbA1c um 0,5 % bis 0,9 % gegenüber den Ausgangswerten erreicht. Für eine Empfehlung fehlen nach Einschätzung der atd-Arzneimitteldatenbank relevante Langzeitdaten zu klinischer Wirksamkeit und Sicherheit.
- **Linagliptin:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank (außer Handel)

#### 4.9.6 Glinidantidiabetika

Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. Glinide wirken wie Sulfonylharnstoffderivate vom Typ Glibenclamid. Das atd weist darauf hin, dass trotz langer Marktpräsenz keine relevanten Studien zu klinischen Endpunkten wie Mortalität, diabetische Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen.

- **Nateglinid:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. Die atd-Arzneimitteldatenbank rät von einer Behandlung ab, solange es keine Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten gibt. (Es ist seit 2021 nicht mehr im Handel)
- **Repaglinid:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank.

*Anmerkung der Autorin: Seit 01.07.2016 unterliegen Glinide laut Anlage III der AM-RL einem Verordnungsauusschluss bzw. einer Verordnungseinschränkung.*

#### 4.9.7 Glitazonantidiabetika

Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank. „Aufgrund der gravierenden Sicherheitsbedenken raten wir von Glitazon-Antidiabetika ab.“

- **Pioglitazon:** Umstrittenes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank.

*Anmerkung der Autorin: Pioglitazon ist durch die AM-RL von der Verordnung ausgeschlossen.*

- **Rosiglitazon:** Zweifelhaftes Therapieprinzip laut atd-Arzneimitteldatenbank.

*Anmerkung der Autorin: Rosiglitazon ist durch die AM-RL von der Verordnung ausgeschlossen.*

#### 4.9.8 SGLT-2-Hemmstoffe

- **Dapagliflozin:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Dapagliflozin ein umstrittenes Therapieprinzip. Anfang 2019 warnten die Anbieter per Rote Hand Brief über das Auftreten einer Fournier-Gangrän. Die atd-Arzneimitteldatenbank bewerteten die Nutzen-Schaden-Bilanz von Dapagliflozin weiterhin angesichts des aktuellen Kenntnisstands als negativ.

Laut atd scheint die Anwendung in der 2021 neu zugelassene Indikation zur Zusatztherapie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und stärkerer Niereninsuffizienz, die den Kriterien der Zulassungsstudie entsprechen, vertretbar. Wegen relevanter offener Fragen beispielsweise aufgrund anzunehmender teilweise unzureichender antihypertensiver Begleittherapie wird die Anwendung jedoch beim gegenwärtigen Kenntnisstand (24.03.2023) insgesamt als umstritten eingestuft. Wenn bei Patienten mit chronisch symptomatischer Herzinsuffizienz ein SGLT-2-Hemmer verordnet werden soll, sollte laut atd Dapagliflozin gewählt werden, das hier als Zusatz zur Standardtherapie ein lebensverlängernder Nutzen nachgewiesen werden konnte.

- **Canagliflozin:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Canagliflozin ein umstrittenes Therapieprinzip. Die atd-Arzneimitteldatenbank sieht auf der Basis der vorhandenen Daten keine Indikation für Canagliflozin (Vertrieb 2014 eingestellt).

**Empagliflozin:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Empagliflozin ein Mittel der Reserve als Zusatz zu Metformin und/oder anderen Antidiabetika für Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter oder erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion. 2015 wurde mit der EMPA-REG-OUTCOME-Studie 5 die erste Langzeitstudie zur kardiovaskulären Sicherheit eines neuen Antidiabetikums publiziert, deren Ergebnisse zu Gunsten der Prüfsubstanz ausfallen. Anfang 2019 warnten die Anbieter von SGLT2-Inhibitoren per Rote-Hand-Brief über das Auftreten einer Fournier-Gangrän. Wenn bei Patienten mit chronisch symptomatischer Herzinsuffizienz ein SGLT-2-Hemmer verordnet werden soll, sollte laut atd Dapagliflozin gewählt werden, da hier ein lebensverlängernder Nutzen nachgewiesen werden konnte.

- **Ertugliflozin:** Laut atd-Arzneimitteldatenbank ist Ertugliflozin eine Variante ohne besonderen Stellenwert. Die Autoren raten von einer Verwendung ab, da sie keine patientenrelevanten Vorteile sehen und der Wirkstoff wie Cangliflozin mit einer erhöhten Rate an Amputation in Verbindung gebracht wird. Anfang 2019 warnten die Anbieter von SGLT2-Inhibitoren per Rote Hand Brief über das Auftreten einer Fournier-Gangrän.
- **Ertugliflozin/Sitagliitin:** Es liegt keine Bewertung der Fixkombination vor.

*Anmerkung der Autorin: In Deutschland ist nur die Fixkombination Ertugliflozin/Sitagliitin in Verkehr.*

#### 4.9.9 GLP-1-Rezeptoragonisten

- **Exenatid:** Umstrittenes Therapieprinzip. Exenatid wird schlecht vertragen mit Übelkeit bei jedem zweiten, Erbrechen bei jedem fünften sowie Durchfall bei jedem achten Anwender. Langzeitnutzen und Langzeitsicherheit sind mangels kontrollierter Langzeitstudien offen. Es fehlen Belege, dass die verbesserte Blutzuckerkontrolle dazu beiträgt, Folgekomplikationen zu verhindern. Die atd-Arzneimitteldatenbank sieht aufgrund fehlender Belege für einen klinisch relevanten Nutzen und fortbestehender Risikosignale bei subjektiv schlechter Verträglichkeit keine Indikation für dieses Mittel.
- **Liraglutid:** Mittel der Reserve. Liraglutid ist ein GLP-1-Agonist zur Therapie des Typ-2-Diabetes, für den aus einer plazebokontrollierten Langzeitstudie Hinweise für eine Senkung kardiovaskulärer Komplikationen bei Vorerkrankung oder Vorliegen von Risikofaktoren vorliegen. Es ist der einzige GLP-1-Inhibitor mit Nachweis einer reduzierten kardiovaskulären und Gesamtsterblichkeit. Liraglutid wird schlecht vertragen mit häufigen Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Effekte. Liraglutid steht im Verdacht, karzinogen zu wirken. Eine 2016 veröffentlichte Langzeitstudie (LEADER-Studie) 5 zur kardiovaskulären Sicherheit mit über 9.000 Patienten ist für Liraglutid positiv ausgefallen. Die atd-Autoren stufen Liraglutid als Mittel der Reserve für Patienten mit manifester

kardiovaskulärer Erkrankung ein, bei denen mit etablierten blutzuckersenkenden Mitteln (Metformin/Insulin) keine befriedigende Stoffwechselführung gelingt.

- **Semaglutid:** Variante ohne besonderen Stellenwert. Aus einer zweijährigen Studie liegen nur begrenzte Hinweise zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse vor. Die atd-Autoren präferieren, falls ein GLP1-Agonist eingesetzt werden soll, Liraglutid, da mit der LAEDER-Studie bessere Nutzenbelege, einschließlich Senkung der Sterblichkeit vorliegen.
- **Albiglutid:** Umstrittenes Therapieprinzip, auch zur Monotherapie zugelassen. Als neue unter anderen GLP-1-Agonisten nicht beschriebene Risikosignale ergeben sich aus Zulassungsstudien für Albiglutid mögliche Zunahmen von Pneumonien, Vorhofflimmern und Appendizitis. Als GLP-1-Agonist steht Albiglutid im Verdacht, Pankreas- und Schilddrüsenkarzinome auslösen zu können. So lange die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Albiglutid nicht belegt ist, raten die Autoren der atd-Arzneimitteldatenbank von der Anwendung ab. Der Wirkstoff ist außer Vertrieb.
- **Dulaglutid:** Variante ohne besonderen Stellenwert. Dulaglutid ist ein GLP-1-Antagonist zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Aus einer Endpunktstudie ergeben sich Hinweise auf eine Senkung kardiovaskulärer Komplikationen. Anders als in einer Studie mit Liraglutid ergibt sich jedoch kein gesicherter Vorteil bei kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität. Pankreatitis und Pankreaskarzinom gelten als potenzielle Klasseneffekte von Inkretinmimetika wie Dulaglutid.

#### 4.9.10 Weitere Antidiabetika

- **Tirzepatid:** Umstrittenes Therapieprinzip. Erster dualer Agonist des Inkretinhormons GLP-1 und des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP). Es ist zur Behandlung des unzureichend eingestellten Typ-2-Diabetes Erwachsener zugelassen, entweder als Monotherapie bei Kontraindikation gegen Metformin oder zusätzlich zu anderen Antidiabetika. Einmal wöchentlich subkutan zu injizieren. Laut atd fehlen Nachweise für klinische Vorteile gegenüber vorhandenen Präparaten. Die Autoren des atd raten beim derzeitigen Kenntnisstand von der Anwendung ab. Mit Off-label Gebrauch als Antiadiposum (zurzeit noch keine Zulassung) ist zu rechnen.

#### **Fazit: atd Arzneimitteldatenbank**

Standardwirkstoffe: Humaninsulin, Metformin (für übergewichtige Patienten)

Mittel der Reserve: Glibenclamid, Empagliflozin, Insulin aspart, Liraglutid

## 4.10 Sonstiges

### 4.10.1 Rahmenvorgaben Arzneimittel nach § 84 Abs. 6 SGB V (73)

In den Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V für Arzneimittel wurde keine Höchstquote für GLP1-Analoga in der Gruppe der Antidiabetika exklusive Insuline für das Jahr 2025 mehr vereinbart.

#### **Fazit:**

Für GLP-1-Analoga wurde in den Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V für 2025 keine Verordnungshöchstquote für GLP1-Analoga in der Gruppe der Antidiabetika exklusive Insuline mehr vereinbart.

### 4.10.2 Verordnungsfähigkeit nach Arzneimittel-Richtlinie (74)

#### 4.10.2.1 Anlage I (Verordnung nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel) (75)

Der G-BA legt in Anlage I (OTC-Ausnahmeliste) der Arzneimittel-Richtlinie fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten, zur Anwendung bei diesen Erkrankungen mit Begründung ausnahmsweise verordnet werden können. Die OTC-Ausnahmeliste sieht keine Verordnungsfähigkeit für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel bei Diabetes mellitus Typ 2 vor.

#### 4.10.2.2 Anlage III (Verordnungseinschränkungen, Verordnungsaußchlüsse) (76)

Die in dieser Anlage zusammengestellten Arzneimittel sind aufgrund der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL von der Versorgung der Versicherten nach § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V ausgeschlossen bzw. nur eingeschränkt verordnungsfähig.

- Gemäß Ziffer 11, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind orale Antidiabetika nur nach erfolglosem Therapieversuch mit nicht-medikamentösen Maßnahmen verordnungsfähig.
- Gemäß Ziffer 33, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind schnell wirkende Insulin-analoga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2:
  - Insulin Aspart
  - Insulin Glulisin
  - Insulin Lispro

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstandenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
  - bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt
  - bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist

- Gemäß Ziffer 33a, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:
  - Insulin glargin
  - Insulin detemir

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie – unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Diese Regelungen gelten nicht für:

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.
- Gemäß Ziffer 49, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind Glitazone von der Verordnung ausgeschlossen: Hierzu zählen Pioglitazon und Rosiglitazon.
- Gemäß Ziffer 50, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind die Glinide Nateglinid und Repaglinid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossen. Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25ml/min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.
- Gemäß Ziffer 52, Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie sind Harn- und Blutzuckerteststreifen von der Verordnung ausgeschlossen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden, ausgenommen bei instabiler Stoffwechsellage. Diese kann gegeben sein bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hyperglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen).

#### 4.10.3 PRISCUS-Liste 2.0 (77)

Die erste PRISCUS-Liste von 2010 (78) basierte auf einem Konsens von 38 Experten aus acht Fachrichtungen. Sie umfasste einen Katalog mit 83 Wirkstoffen, die für ältere Patienten als potentiell inadäquat (PIM) eingestuft wurden. Für das Update 2023 (77) wurden drei Delphi-Runden mit Personen aus verschiedenen Fachrichtungen durchgeführt. Hierbei wurden 187 Wirkstoffe als PIM, 36 Wirkstoffe als Nicht-PIM und 49 Wirkstoffe als fragliches PIM eingestuft. Die Verordnung dieser Wirkstoffe bei alten Menschen sollte daher kritisch geprüft werden. Auch das Update benennt Zusätzlich werden in der PRISCUS-Liste geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen (durch Monitoring) und mögliche therapeutische Alternativen genannt.

In der PRISCUS-Liste 2.0 sind die folgenden bei Diabetes eingesetzten Wirkstoffe als PIM gelistet:

- › Glibenclamid, Gliquidon, Gliclazid und Glimepirid mit der folgenden Begründung: (schwere) Hypoglykämien. Als Alternative werden genannt: Metformin, Insulin, DPP4-Inhibitoren, SGLT2-Hemmer.
  - Hinweise zum Monitoring: Nieren- und Leberfunktion, Blutzucker, HbA1c, Ketoazidose, regelmäßige Nahrungsaufnahme bei Glibenclamid, Gliquidon
  - Hinweise zu vermeidender Komedikation/Komorbiditäten: Nieren-/Leberinsuffizienz (KI bei schweren Einschränkung der Nieren-/Leberfunktion)
- › Acarbose mit der Begründung: schlechte Verträglichkeit, Diarrhoe, Verstopfung. Als Alternative werden genannt: Metformin, DPP4-Inhibitoren, SGLT2-Hemmer.
  - Hinweise zum Monitoring: Blutzucker, HbA1c
- › Pioglitazon mit der Begründung: Frakturen, Flüssigkeitseinlagerungen, Herzinsuffizienz, Blasenkrebs. Alternative: Metformin, DPP4-Inhibitoren, SGLT2-Hemmer.
  - Hinweise zum Monitoring: Leberfunktion, Herzinsuffizienz, Blutzucker, HbA1c.  
(Hinweis: für Pioglitazon besteht ein Verordnungsauusschluss nach AM-RL)
- › Glinide mit der Begründung Hypoglykämien, Als Alternative werden genannt: Metformin, Insulin, DPP4-Inhibitoren, SGLT2-Hemmer
  - Hinweise zum Monitoring: Nieren- und Leberfunktion, Blutzucker, HbA1c, Ketoazidose.

#### **Fazit: PRISCUS-LISTE 2.0**

Die PRISCUS-Liste führt die folgenden Wirkstoffe als PIM auf

- › Glibenclamid
- › Gliquidon
- › Gliclazid,
- › Glimepirid
- › Acarbose
- › Pioglitazon (Verordnungsauusschluss nach AM-RL)
- › Glinide (Verordnungsauusschluss, -einschränkung nach AM-RL)

#### **4.10.4 Rote-Hand-Briefe (79)**

Zu Antidiabetika wurde im Januar 2019 ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht: SGLT2-Inhibitoren: Invokana® (Canagliflozin), Forxiga® (Dapagliflozin), Jardiance® (Empagliflozin).

Die Zulassungsinhaber der genannten SGLT2-Inhibitoren informieren über das Risiko des Auftretens einer Fournier-Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) bei Anwendung von SGLT2-Inhibitoren (Sodium-Glucose-Co-Transporter 2 Inhibitor). Bei der Anwendung von einigen SGLT2 Inhibitoren sind Fälle von Fournier Gangränen – einer seltenen aber schweren und potentiell lebensgefährlichen Infektion – beobachtet worden. Obwohl Diabetes Mellitus selbst ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Fournier-Gangrän ist, stehen die beobachteten Fälle, die bei Männern und Frauen aufgetreten sind, möglicherweise mit der Anwendung der SGLT2 Inhibitoren in Verbindung.

Urogenitale Infektionen oder perineale Abszesse können einer nekrotisierenden Faszitis vorausgehen. Patienten soll geraten werden, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie starke Schmerzen, Druckschmerzen, Erytheme oder Schwellungen im Genitalbereich oder im Bereich des Perineums wahrnehmen und dies mit Fieber oder Unwohlsein einhergeht.

Ärzte sollten bei Verdacht auf ein Fournier Gangrän die SGLT2-Inhibitoren absetzen und unverzüglich die Behandlung einleiten, einschließlich der Anwendung von Antibiotika und Wunddebridement.

## 5 Gesamtfazit

Da die Steuerung über die Software erfolgen soll, werden in dem Medikationskatalog nur die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bewertet, für die Fertigpräparate existieren, die für Diabetes Typ 2 zugelassen sind. Nicht berücksichtigt sind Kombinationen von Wirkstoffen, die zwar gemäß Zulassung möglich sind (z.B. Insulin und Metformin), für die es aber keine Fertigarzneimittel gibt.

Als „Standard“ sind diejenigen Wirkstoffe definiert, die für den überwiegenden Anteil der Patienten zur Behandlung der Erkrankung in Frage kommen. Die Kategorie „Reservewirkstoff“ bezieht sich auf den Einsatz bei „relevanten“ Patientengruppen, für die Standardwirkstoffe nicht geeignet sind. Ein Beispiel hierfür sind Glibenclamid und Glimepirid in der Kombination mit Metformin insbesondere für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse. Der letzten Kategorie „nachrangig einzusetzende Wirkstoffe“ sind die übrigen für diese Indikation zugelassenen Wirkstoffe zugeordnet, die nicht unter die Definition Standard oder Reserve fallen. Hierunter können auch Wirkstoffe subsumiert sein, die in bestimmten Behandlungskonstellationen Vorteile haben und diesen vorbehalten sein sollten, aber in der Gesamtschau als „nachrangig zu verordnen“ einzustufen sind.

*Tabelle 2: Einstufung der Wirkstoffe in der Indikation: Diabetes mellitus Typ 2*

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformin | Standardwirkstoff                | <p><b>NVL:</b> Metformin wird in der NVL aufgrund der guten antihyperglykämischen Wirkung, der weitgehenden Gewichtsneutralität und einer fehlenden Hypoglykämieeigung als Therapeutikum der ersten Wahl angesehen, wobei der Nachweis hauptsächlich an übergewichtigen/adipösen Patienten geführt wurde.</p> <p><b>G-BA:</b> Der G-BA hat vor dem Hintergrund der aktualisierten NVL erstmalig im Verfahren für Ertugliflozin folgende Patientengruppen unterschieden und entsprechende zVT festgelegt:</p> <p><b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin,</p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin</p> <p><b>b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin</p> <p><b>c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester</b></p> |

| Wirkstoff    | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                  | <p><b>kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</p> <p><b>d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p><b>d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p>Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für die Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.</p> <p><b>DMP:</b> Die medikamentöse Primärtherapie soll mit Metformin begonnen werden.</p> <p><i>Aufgrund der einheitlichen Bewertung wird Metformin als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p> |
| Glibenclamid | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL empfehlen DE-GAM/AkdÄ/DGP explizit die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin für Patienten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse.</p> <p>Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des höchsten Hypoglykämiepotentials zunehmend durch andere OADs ersetzt.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> wird für die Bewertung von Wirkstoffen zur Behandlung des Diabetes Typ 2 nur für eine Teilpopulation eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen benannt:</p> <p><b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>DMP:</b> Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Therapieeskalation für diese Patientengruppe durch eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, ggf. Gliclazid).</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Vorsicht bei älteren Patienten</p> <p><i>Nach der NVL werden die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse nur von DEGAM/AkdÄ/DGP empfohlen. Der G-BA stuft Glibenclamid in Kombination mit</i></p> |

| Wirkstoff  | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                  | <p><i>Metformin als zVT für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein. Die Einstufung erfolgt daher als Reservewirkstoff.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Glimepirid | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP explizit die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse.</p> <p>Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des höchsten Hypoglykämiepotentials zunehmend durch andere OADs ersetzt.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> wird für die Bewertung von Wirkstoffen zur Behandlung des Diabetes Typ 2 eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nur für eine Teilpopulation bestimmt:</p> <p>a. Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>DMP:</b> Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Therapieeskalation für diese Patientengruppe durch eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, ggf. Gliclazid).</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Glimepirid ist eine Variante ohne besonderen Stellenwert.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Vorsicht bei älteren Patienten.</p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog     | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                      | <p>Nach der NVL werden die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse nur von DEGAM/AkdÄ/DGP empfohlen. Der G-BA stuft Glimepirid in Kombination mit Metformin als zVT für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ein. Die Einstufung erfolgt daher als Reservewirkstoff.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gliquidon | Nachrangig zu verordnender Wirkstoff | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP explizit die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse.</p> <p>Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des höchsten Hypoglykämiepotentials zunehmend durch andere OADs ersetzt.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> wird Gliquidon nicht als zVT benannt.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Therapieeskalation für diese Patientengruppe durch eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, ggf. Gliclazid).</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Gliquidon ist eine Variante ohne besonderen Stellenwert.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Vorsicht bei älteren Patienten. Nach der NVL werden die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse nur von DEGAM/AkdÄ/DGP empfohlen. Gliquidon wird in der NVL nicht explizit genannt. Zudem hat der G-BA nicht Gliquidon, sondern Glimepirid oder Glibenclamid als zVT für die FNB von Antidiabetika genannt. Darüber hinaus bewertet die atd-Arzneimitteldatenbank Gliquidon als Variante ohne besonderen Stellenwert. Die Einstufung erfolgt daher als nachrangig zu verordnender Wirkstoff.</p> |

| Wirkstoff   | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gliclazid   | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP explizit die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Gliclazid in Kombination mit Metformin für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse.</p> <p>Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN werden Sulfonylharnstoffe aufgrund des höchsten Hypoglykämiepotentials zunehmend durch andere OADs ersetzt.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> wird Gliclazid nicht als zVT benannt.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung: Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Therapieeskalation für diese Patientengruppe durch eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, ggf. Gliclazid).</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Gliclazid ist eine Variante ohne besonderen Stellenwert.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Vorsicht bei älteren Patienten. <i>Nach der NVL werden Sulfonylharnstoffe als Kombination mit Metformin bei Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von DEGAM/AkdÄ/DGP empfohlen. Gliclazid wird neben Glimepirid und Glibenclamid explizit in der NVL als Kombinationspartner von Metformin genannt. Die Einstufung erfolgt daher als Reservewirkstoff.</i></p> |
| Sitagliptin | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB (Bestandsmarktaufruf)</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass für</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>die Teilanwendungsgebiete Sitagliptin (Mono, bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation, zVT: Glibenclamid oder Glimepirid) der Zusatznutzen nicht belegt ist. In der Kombination Metformin + Sitagliptin gegenüber der zVT (Metformin + Glibenclamid oder Glimepirid) besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dieser ist begründet durch eine statistisch signifikant geringere Rate an symptomatischen Hypoglykämien. In der Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin sowie in der Kombination mit Insulin ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Darüber hinaus hat der G-BA Sitagliptin für eine Teilpopulation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zVT benannt:</p> <p><b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>WirkstoffAktuell:</b> Sitagliptin sind Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch Empagliflozin und Liraglutid). Sitagliptin ist daher insbesondere für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Sitagliptin ist ein umstrittenes Therapieprinzip.</p> <p><i>Sitagliptin wird als Reservewirkstoff insbesondere vor dem Hintergrund des Beschlusses</i></p> |

| Wirkstoff   | Einstufung im Medikationskatalog     | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                      | <p>des G-BA zur FNB in dem Teilanwendungsgebiet Sitagliptin + Metformin und der Benennung als zVT in einer Teilpopulation eingestuft. Eine Einstufung als Standardwirkstoff ist nicht gerechtfertigt, da sich in der Studie TECOS keine Vorteile hinsichtlich einer Risikoreduktion von Mortalität oder kardiovaskulärer Morbidität zeigte.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Saxagliptin | Nachrangig zu verordnender Wirkstoff | <p><b>NVL:</b> In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB (Bestandsmarktaufruf)</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Saxagliptin (Mono, bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation, zVT: Glibenclamid oder Glimepirid)</li> <li>• Kombination von Saxagliptin + Metformin (zVT: Metformin + Glibenclamid oder Glimepirid)</li> <li>• Kombination mit Insulin (zVT: Humaninsulin+Metformin)</li> </ul> <p>der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Saxagliptin wurde im Gegensatz zu Sitagliptin nicht als zVT bestimmt.</p> <p><b>WirkstoffAktuell</b> zu Saxagliptin: In der antidiabetischen Behandlung sind Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Saxagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.</p> |

| Wirkstoff    | Einstufung im Medikationskatalog     | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                      | <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Saxagliptin ist ein umstrittenes Therapieprinzip.</p> <p><i>Saxagliptin wird als nachrangig zu verordnender Wirkstoff insbesondere vor dem Hintergrund des Beschlusses des G-BA zur FNB und der Bewertung im WirkstoffAktuell eingestuft.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vildagliptin | Nachrangig zu verordnender Wirkstoff | <p><b>NVL:</b> In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB (Bestandsmarktaufruf)</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vildagliptin (Mono, bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation, zVT: Glibenclamid oder Glimepirid)</li> <li>• Kombination von Vildagliptin + Metformin (zVT: Metformin + Glibenclamid oder Glimepirid)</li> <li>• Kombination von Vildagliptin + Sulfonylharnstoff (zVT: Humaninsulin + Glibenclamid oder Glimepirid oder ggf. Humaninsulin)</li> <li>• Kombination von Vildagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff (zVT: Humaninsulin+Metformin)</li> <li>• Kombination mit Insulin + ggf. Metformin (zVT: Humaninsulin+Metformin)</li> </ul> <p>in allen Teilanwendungsgebieten der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Darüber hinaus wurde Vildagliptin im Gegensatz zu Sitagliptin nicht als zVT benannt.</p> <p><b>WirkstoffAktuell</b> zu Vildagliptin: In der antidiabetischen Behandlung sind Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Met-</p> |

| Wirkstoff  | Einstufung im Medikationskatalog                           | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                                            | <p>formin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Empagliflozin und Liraglutid). Vildagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Vildagliptin ist ein umstrittenes Therapieprinzip.</p> <p><i>Vildagliptin wird als nachrangig zu verordnender Wirkstoff insbesondere vor dem Hintergrund des Beschlusses des G-BA zur FNB und der Bewertung im WirkstoffAktuell eingestuft.</i></p>                                                                                          |
| Acarbose   | Nachrangig zu verordnender Wirkstoff                       | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL Typ-2-Diabetes sind Alpha-Glukosidasehemmer seltenen Sondersituationen vorbehalten; sie wurden für die Leitlinie nicht näher betrachtet.</p> <p><b>G-BA:</b> Acarbose ist keine zVT für die <b>FNB</b> von Antidiabetika.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Acarbose ist ein zweifelhaftes Therapieprinzip.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p><i>Acarbose wird von der NVL nicht näher betrachtet. Vor dem Hintergrund eines fehlenden Nachweises einer Reduktion von Mortalität oder kardiovaskulärer Morbidität sowie aufgrund der Tatsache, dass Acarbose nicht als zVT benannt ist, wird Acarbose als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p> |
| Nateglinid | Grundsätzlich keine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV | <p><b>NVL:</b> Glinide werden in der NVL als Wirkstoffe eingestuft, die seltenen Sondersituationen vorbehalten sind, sie wurden nicht näher betrachtet.</p> <p><b>G-BA:</b> Nateglinid ist durch die <b>AM-RL</b> (Anlage III, Ziffer 50) seit dem 1. Juli 2016 grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Glinide: Vorsicht bei älteren Patienten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Repaglinid | Nachrangig zu verordnender Wirkstoff                       | <p><b>NVL:</b> Glinide werden in der NVL als Wirkstoffe eingestuft, die seltenen Sondersituationen vorbehalten sind, sie wurden nicht näher betrachtet.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Wirkstoff  | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                  | <p><b>G-BA:</b> Repaglinid ist keine zVT für die <b>FNB</b> von Antidiabetika.</p> <p><b>IQWiG:</b> Das IQWiG kommt in seinem Abschlussbericht zu dem Fazit, dass kein Nutzen für die Glinide bestehe.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Bei Repaglinid handelt es sich um ein umstrittenes Therapieprinzip.</p> <p><b>G-BA:</b> Gemäß Anlage III der <b>AM-RL</b> (Ziffer 50) ist Repaglinid seit 01.07.2016 von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossen. Vom Verordnungs Ausschluss ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance &lt; 25 ml/min) vorliegt, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und auch eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Glinide: Vorsicht bei älteren Patienten.</p> <p><i>Repaglinid wird vor dem Hintergrund dieser gleichgerichteten Empfehlungen als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft. Die Regelung in der AM-RL ist zu beachten.</i></p> |
| Tirzepatid | Reserve                          | <p><b>NVL:</b> noch keine Erwähnung</p> <p><b>G-BA:</b> Bei der frühen Nutzenbewertung wurde bei den folgenden Patientenpopulationen die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus ihren blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben <b>kein</b> Zusatznutzen festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung + 1 Antidiabetikum</b><br/>(zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin)</li> <li>• <b>a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung + 1 Antidiabetikum</b><br/>(zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin)</li> </ul>                                                                                                               |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung + 2 Antidiabetika und keine Indikation für eine Insulintherapie</b><br/> (zVT Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid) </li> <li> <b>b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, + 2 Antidiabetika und keine Indikation für eine Insulintherapie.</b><br/> (zVT: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid) </li> <li> <b>c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, + mind. 2 Antidiabetika und einer Indikation für eine Insulintherapie</b><br/> (zVT: Humaninsulin + Metformin) </li> <li> <b>c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung + mind. 2 Antidiabetika und einer Indikation für eine Insulintherapie</b><br/> (zVT: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid) </li> <li> <b>d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</b><br/> (zVT: Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid) </li> </ul> <p>Für die Patientengruppe:</p> |

| Wirkstoff     | Einstufung im Medikationskatalog                           | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b>,<br/>(zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</li> </ul> <p>hat die FNB einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergeben.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Bei Tirzepatid handelt es sich um ein umstrittenes Therapieprinzip</p> <p><i>Tirzepatid wird insbesondere vor dem Hintergrund des Beschlusses zur FNB als Reservewirkstoff eingestuft, der Zusatznutzen konnte nur in einer Subgruppe gezeigt werden.</i></p> |
| Pioglitazon   | Grundsätzlich keine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV | <p><b>NVL:</b> Glitazone werden in der NVL als Wirkstoffe eingestuft, die seltenen Sondersituationen vorbehalten sind, sie wurden nicht näher betrachtet.</p> <p><b>G-BA:</b> Pioglitazon ist durch die <b>AM-RL</b> (Anlage III, Ziffer 49) seit dem 1. April 2011 grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen.</p> <p><b>PRISCUS 2.0:</b> Vorsicht bei älteren Patienten</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dapagliflozin | Reservewirkstoff                                           | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren (oder GLP-1-RA) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP SGLT-2-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen,</p>                                                                                    |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN sind SGLT-2-Inhibitoren die präferierte Therapieoption für eine Kombination mit Metformin.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> hat der G-BA am 19.12.2019 den Beschluss gefasst, dass für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko für alle Teilanwendungsgebiete der Zusatznutzen nicht belegt ist. Unter Berücksichtigung der in der DECLARE TIMI 58 Outcomestudie gezeigten Wirksamkeit auf klinisch relevante Endpunkte (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, SUE) wurde für alle Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen - außer für die Monotherapie mit Dapagliflozin - gesehen.</p> <p>Der G-BA hat vor dem Hintergrund der aktualisierten NVL erstmalig im Verfahren für Ertugliflozin folgende Patientengruppen unterschieden und entsprechende zVT festgelegt:</p> <p><b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem</b></p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p><b>blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin</p> <p><b>b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin</p> <p><b>c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>zVT: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</p> <p><b>d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p><b>d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist. Patienten mit Herzinsuffizienz: Primär Kombinationstherapie aus Metformin plus Dapagliflozin, nachrangig Metformin plus Empagliflozin.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Dapagliflozin ist ein umstrittenes Therapieprinzip. Wenn bei Patienten mit chronisch symptomatischer Herzinsuffizienz ein SGLT-2-Hemmer verordnet werden soll, sollte laut atd Dapagliflozin gewählt werden, da hier ein lebensverlängernder Nutzen nachgewiesen werden konnte.</p> <p><b>Rote-Hand-Brief</b> von Januar 2019 informiert über das Risiko des Auftretens einer Fournier-</p> |

| Wirkstoff     | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                  | <p>Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren.</p> <p><i>Nach Einschätzung NVL liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor. Der G-BA sieht in seinem Beschluss zur FNB von Dapagliflozin nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. Bei Empagliflozin hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patientenpopulation ausgesprochen. Zudem hat der G-BA Empagliflozin im Gegensatz zu Dapagliflozin auch für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als zVT benannt. Eine Einstufung als Standardwirkstoff ist daher nicht gerechtfertigt.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Empagliflozin | Standardwirkstoff                | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren (oder GLP-1-RA) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP SGLT-2-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN sind SGLT-2-Inhibitoren die präferierte Therapieoption für eine Kombination mit Metformin.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> hat der G-BA am 01.09.2016 den Beschluss gefasst, dass für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung bei Therapie in Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT besteht. Unter Berücksichtigung der in der</p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>EMPA-REG Outcome gezeigten Wirksamkeit auf klinisch relevante Endpunkte (insbesondere die Gesamtmortalität) wurde für alle Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen – außer für die Monotherapie mit Empagliflozin – gesehen.</p> <p>Der G-BA hat vor dem Hintergrund der aktualisierten NVL erstmalig im Verfahren für Ertugliflozin folgende Patientengruppen unterschieden und entsprechende zVT festgelegt:</p> <p><b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin</p> <p><b>b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und</b></p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p><b>für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin</p> <p><b>c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</p> <p><b>d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. +</p> |

| Wirkstoff     | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                  | <p>Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p><b>d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist. Patienten mit Herzinsuffizienz: Primär Kombinationstherapie aus Metformin plus Dapagliflozin, nachrangig Metformin plus Empagliflozin.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Empagliflozin ist ein Mittel der Reserve als Zusatz zu Metformin und/oder anderen Antidiabetika für Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen.</p> <p><b>Rote-Hand-Brief</b> vom Januar 2019 informiert über das Risiko des Auftretens einer Fournier-Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren.</p> <p><i>Nach Einschätzung NVL liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor. Empagliflozin wird vor dem Hintergrund der Empfehlung in der NVL, des Beschlusses des G-BA zur FNB und der Benennung als zVT in allen Teilpopulationen als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p> |
| Ertugliflozin | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren (oder GLP-1-RA) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP SGLT-2-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN sind SGLT-2-Inhibitoren die präferierte Therapieoption für eine Kombination mit Metformin.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Erstellung der NVL lagen für Ertugliflozin noch keine ausreichenden Studiendaten vor.</p> <p><b>GBA:</b> Der G-BA hat den Beschluss gefasst, dass für alle Teilpopulationen der Zusatznutzen nicht belegt ist. Zudem benennt Ertugliflozin nicht als zVT.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist. Patienten mit Herzinsuffizienz: Primär Kombinationstherapie aus Metformin plus Dapagliflozin, nachrangig Metformin plus Empagliflozin.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Ertugliflozin ist eine Variante ohne besonderen Stellenwert. Die Autoren raten von einer Verwendung ab, da sie keine patientenrelevanten Vorteile sehen und der Wirkstoff wie Cangliflozin mit einer erhöhten Rate an Amputation in Verbindung gebracht wird.</p> <p><i>Nach Einschätzung NVL liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin</i></p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog     | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                      | <p><i>vor. Der G-BA sieht in seinem Beschluss zur FNB von Ertugliflozin zwar keinen Zusatznutzen. Als Kritik führt der G-BA jedoch an, dass in der kardiovaskulären Endpunktstudie VER-TIS CV die vom G-BA als zVT festgelegten Wirkstoffe Empagliflozin und Liraglutid nur im sehr geringen Ausmaß eingesetzt wurden, so dass sich aus den Ergebnissen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte kein Zusatznutzen gegenüber der zVT ableiten lässt.</i></p> <p><i>Ertugliflozin wird vor diesem Hintergrund als Reservewirkstoff eingestuft.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Exenatide | Nachrangig zu verordnender Wirkstoff | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von GLP-1-RA (oder SGLT-2-Inhibitoren) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP die GLP-1-RA nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN werden GLP-1-RA als Kombinationspartner von Metformin empfohlen.</p> <p><b>G-BA:</b> Exenatide wurde nicht als zVT benannt.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist.</p> <p><b>WirkstoffAKTUELL:</b> Exenatide sollte nur in Einzelfällen angewendet werden.</p> |

| Wirkstoff  | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                  | <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Exenatide ist ein umstrittenes Therapieprinzip und wird schlecht vertragen.</p> <p><i>Im Gegensatz zu den anderen GLP-1-RA hat der G-BA keine Nutzenbewertung der kardiovaskulären Endpunktstudie durchgeführt. Der Wirkstoff wurde zudem nicht als zVT benannt. Darüber hinaus hat Exenatide im Vergleich zu den anderen GLP-1-RA eine deutlich geringere Versorgungsrelevanz. Exenatide wird daher als nachrangig zu verordnender Wirkstoff eingestuft.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Liraglutid | Standardwirkstoff                | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von GLP-1-RA (oder SGLT-2-Inhibitoren) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP die GLP-1-RA nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN werden GLP-1-RA als Kombinationspartner von Metformin empfohlen.</p> <p><b>IQWiG:</b> Nach dem IQWiG-Rapid-Report konnte in der LEADER-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Liraglutid zusätzlich zu einer Standardtherapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte (Gesamtmortalität und anderen Morbiditätsendpunkte) sowie symptomatischen Hypoglykämien nachgewiesen werden. Die Effekte waren bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion stärker ausgeprägt. Bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (wie Übelkeit und Erbrechen) zeigten sich dagegen statistisch signifikante Nachteile. Die Studie hat laut Auffassung des IQWiG deutliche Limitationen: So</p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>sei u.a. im Vergleichsarm die blutzuckersenkende Therapie unzureichend angepasst worden.</p> <p>Der G-BA hat vor dem Hintergrund der aktualisierten NVL erstmalig im Verfahren für Ertugliflozin folgende Patientengruppen unterschieden und entsprechende zVT festgelegt:</p> <p><b>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Metformin + Sitagliptin, Metformin + Empagliflozin, Metformin + Liraglutid</p> <p><b>a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin</p> <p><b>b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin<br/>oder Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid<br/>oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</p> <p><b>c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin</p> <p><b>c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</b></p> <p>zVT: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</p> <p><b>d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> |

| Wirkstoff  | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                  | <p><b>d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</b></p> <p>zVT: Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist.</p> <p><b>WirkstoffAktuell</b> bewertet Liraglutid aufgrund der Limitationen der LEADER Studie als Mittel der Reserve, Einsatz vorrangig bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.</p> <p><b>atd Datenbank:</b> Mittel der Reserve, einziger GLP-1-Inhibitor mit Nachweis einer reduzierten kardiovaskulären und Gesamtsterblichkeit. Liraglutid wird schlecht vertragen mit häufigen Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Effekte.</p> <p><i>Liraglutid wird vor dem Hintergrund der NVL, der IQWiG-Bewertung der LEADER Studie, der Benennung als zVT im Rahmen der FNB als Standardwirkstoff eingestuft.</i></p> |
| Semaglutid | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von GLP-1-RA (oder SGLT-2-Inhibitoren) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Wirkstoff  | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                  | <p>Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP die GLP-1-RA nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN werden GLP-1-RA als Kombinationspartner von Metformin empfohlen.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass der Zusatznutzen für Patienten ohne und mit manifester kardiovaskuläre Erkrankung gegenüber der zVT nicht belegt ist. Darüber hinaus wurde Semaglutid nicht als zVT bestimmt.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist.</p> <p><b>Atd-Datenbank:</b> Variante ohne besonderen Stellenwert</p> <p><i>Nach Einschätzung NVL liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor. Der G-BA sieht in seinem Beschluss zur FNB von Semaglutid zwar keinen Zusatznutzen. Als Kritik führt der G-BA jedoch an, dass in den kardiovaskulären Endpunktstudien PIONEER 6 und SUSTAIN 6 die vom G-BA als zVT festgelegten Wirkstoffe Empagliflozin und Liraglutid nur im sehr geringen Ausmaß eingesetzt wurden, so dass sich aus den Ergebnissen in beiden Studien hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte kein Zusatznutzen ableiten lässt. Semaglutid liegt im Gegensatz zu den anderen GLP-1-RA erstmalig auch in einer oralen Darreichungsform vor. Semaglutid wird daher als Reservewirkstoff eingestuft.</i></p> |
| Dulaglutid | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von GLP-1-RA (oder SGLT-2-Inhibitoren) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfohlen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Wirkstoff | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                  | <p>nisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetes-assoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP die GLP-1-RA nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN werden GLP-1-RA als Kombinationspartner von Metformin empfohlen.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass nur für die Therapie in Kombination mit kurzwirksamen Insulin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT gibt. Für alle anderen Teilpopulationen ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Der G-BA hat Dulaglutid als zVT nur für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung in Kombination mit Insulin festgelegt.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Dulaglutid ist als Variante ohne besonderen Stellenwert eingestuft. Anders als in einer Studie mit Liraglutid ergibt sich jedoch kein gesicherter Vorteil bei kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität</p> <p><i>Nach Einschätzung NVL liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid vor. Der G-BA sieht in seinem Beschluss zur FNB einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatz-</i></p> |

| Wirkstoff                 | Einstufung im Medikationskatalog                           | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                                            | <i>nutzen in Kombination mit kurzwirksamen Insulinen. Dulaglutid wurde im Gegensatz zu Liraglutid nur in Kombination mit Insulin (nur für Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung) als zVT benannt. Die Einstufung erfolgt daher als Reservewirkstoff.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Metformin/<br>Pioglitazon | Grundsätzlich keine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV | <b>G-BA:</b> Grundsätzlicher Verordnungsaußchluss durch die <b>AM-RL</b> (Anlage III, Ziffer 49) für Pioglitazon, daher ist auch die Kombination nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Metformin/<br>Sitagliptin | Reservefixkombination                                      | <p><b>NVL:</b> In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, für die Fixkombination Metformin/Sitagliptin in allen Teilanwendungsgebieten der Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT nicht belegt ist.</p> <p><b>WirkstoffAktuell:</b> Sitagliptin sind Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch Empagliflozin und Liraglutid). Sitagliptin ist daher insbesondere für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.</p> <p><i>Metformin/Sitagliptin wird vor dem Hintergrund, dass Sitagliptin als Reservewirkstoff und Metformin als Standardwirkstoff eingestuft wurde, als Reservefixkombination bewertet.</i></p> |
| Metformin/<br>Saxagliptin | nachrangig zu verordnende Fixkombination                   | <b>NVL:</b> In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne hohes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Wirkstoff                  | Einstufung im Medikationskatalog         | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                          | <p>Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der FNB hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass für die Fixkombination Metformin/Saxagliptin in allen Teilanwendungsgebieten gegenüber der jeweiligen zVT der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><b>WirkstoffAktuell:</b> Es sind in der antidiabetischen Behandlung Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Saxagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.</p> <p><i>Metformin/Saxagliptin wird vor dem Hintergrund des Beschlusses des G-BA zur FNB und der Bewertung im WirkstoffAktuell als nachrangig zu verordnende Fixkombination eingestuft.</i></p> |
| Metformin/<br>Vildagliptin | Nachrangig zu verordnende Fixkombination | <p><b>NVL:</b> In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der FNB hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass für die Fixkombination</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Wirkstoff                   | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                  | <p>Metformin/Vildagliptin in allen Teilanwendungsgebieten gegenüber der jeweiligen zVT-der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><b>WirkstoffAktuell:</b> Vildagliptin sind in der anti-diabetischen Behandlung Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Vildagliptin ist nur für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA1c-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.</p> <p><i>Metformin/Vildagliptin wird vor dem Hintergrund des Beschlusses des G-BA zur FNB und der Bewertung im WirkstoffAktuell als nachrangig zu verordnende Fixkombination eingestuft.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Metformin/<br>Dapagliflozin | Reserve-<br>fixkombination       | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren (oder GLP-1-RA) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP SGLT-2-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN sind SGLT-2-Inhibitoren die präferierte Therapieoption als Kombinationspartner von Metformin.</p> <p><b>G-BA:</b> Im Rahmen der <b>FNB</b> hat der G-BA am 19.12.2019 den Beschluss gefasst, dass für Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko für alle Teilanwendungsgebiete der Zu-</p> |

| Wirkstoff                     | Einstufung im Medikationskatalog         | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                          | <p>satznutzen nicht belegt ist. Unter Berücksichtigung der in der DECLARE TIMI 58 Outcome-studie gezeigten Wirksamkeit auf klinisch relevante Endpunkte (Herzinsuffizienz, SUE) wurde für alle Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen.</p> <p><b>DMP:</b> Patienten mit manifester arteriosklerotischer Erkrankung: Kombinationstherapie aus Metformin plus Liraglutid oder Empagliflozin. Patienten mit klinisch relevanter Nephropathie: Kombinationstherapie aus Metformin plus SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptor-Agonist. Patienten mit Herzinsuffizienz: Primär Kombinationstherapie aus Metformin plus Dapagliflozin, nachrangig Metformin plus Empagliflozin.</p> <p><b>Rote-Hand-Brief</b> vom Januar 2019 informiert über das Risiko des Auftretens einer Fournier-Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren.</p> <p><i>Metformin/Dapagliflozin wird insbesondere vor dem Hintergrund des Beschlusses des G-BA zur FNB, in dem ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Reservefixkombination eingestuft. Zudem wurde Dapagliflozin + Metformin nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zVT benannt.</i></p> |
| Ertugliflozin/<br>Sitagliptin | nachrangig zu verordnende Fixkombination | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren (oder GLP-1-RA) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für Empagliflozin vor und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP SGLT-2-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Wirkstoff                     | Einstufung im Medikationskatalog         | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                          | <p>wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN sind SGLT-2-Inhibitoren die präferierte Therapieoption als Kombinationspartner von Metformin.</p> <p>In der NVL werden DDP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/ DGP empfehlen die DDP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe.</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Es liegt keine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die der G-BA bewertet hat.</p> <p><b>Rote-Hand-Brief</b> vom Januar 2019 informiert über das Risiko des Auftretens einer Fournier-Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren.</p> <p><i>Nach der NVL ist eine Kombination von SGLT-2-Inhibitoren mit Metformin die zu präferierende Kombination. Zudem sieht der Beschluss des G-BA zur FNB keinen Zusatznutzen vor. Auch wurde vom G-BA keine kardiovaskuläre Endpunktstudie für diese Fixkombination bewertet. Ertugliflozin/Sitagliptin wird daher als nachrangig zu verordnende Fixkombination eingestuft.</i></p> |
| Empagliflozin/<br>Linagliptin | nachrangig zu verordnende Fixkombination | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL wird die Gabe von SGLT-2-Inhibitoren (oder GLP-1-RA) in Kombination mit Metformin für Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung sowie für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse von allen Fachgesellschaften empfohlen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegen die belastbarsten Daten sowie Hinweise auf die Beeinflussung der Gesamtsterblichkeit in der Gruppe SGLT2-Inhibitoren für</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Wirkstoff    | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                  | <p>Empagliflozin vor und in der Gruppe der GLP-1-RA für Liraglutid.</p> <p>Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetes-assoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse empfehlen DEGAM/AkdÄ/DGP SGLT-2-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, wenn Glibenclamid oder Insulin wegen erhöhten Hypoglykämie-Risikos oder anderen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen nicht in Frage kommen. Nach DDG/DGIM/DGK/DGfN sind SGLT-2-Inhibitoren die präferierte Therapieoption als Kombinationspartner von Metformin.</p> <p>In der NVL werden DPP-4-Inhibitoren als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe insbesondere für Patienten ohne Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse genannt, jedoch hinsichtlich des Stellenwerts unterschiedlich eingestuft. DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen die DPP-4-Inhibitoren nur in Ausnahmefällen, da der Nutzen hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte nicht belegt ist. Aus Sicht der DDG/DGIM/DGK/DGfN ersetzen die DPP-4-Hemmer in zunehmendem Maße die Sulfonylharnstoffe</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p><b>Rote-Hand-Brief</b> vom Januar 2019 informiert über das Risiko des Auftretens einer Fournier-Gangrän (Nekrotisierende Faszitis des Perineums) unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren.</p> <p><i>Nach der NVL ist eine Kombination von SGLT-2-Inhibitoren mit Metformin die zu präferierende Kombination. Zudem sieht der Beschluss des G-BA zur FNB keinen Zusatznutzen vor. Auch wurde vom G-BA keine kardiovaskuläre Endpunktstudie für diese Fixkombination bewertet. Empagliflozin/Linagliptin wird daher als nachrangig zu verordnende Fixkombination eingestuft.</i></p> |
| Humaninsulin | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL ist eine Indikation für eine Insulintherapie erst dann gegeben, wenn andere im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind.</p> <p>Es werden im Algorithmus zwei Pfade beschrieben.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Wirkstoff                                        | Einstufung im Medikationskatalog       | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                        | <p>1. Für Patienten, für die initial eine Monotherapie mit Metformin begonnen wurde, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin und Metformin empfohlen.</p> <p>2. Für Patienten, für die initial eine Kombination von Metformin und einem GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitor erhalten haben, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin, Metformin und GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitor empfohlen.</p> <p>Als weitere Eskalation für beide Pfade folgt eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulinen (ggf. als Mischinsulin). Letzter Schritt besteht in einer intensivierten Insulintherapie.</p> <p>DDG/DGIM/DGK/DGfN bevorzugen langwirksame Analoginsuline, DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen als langwirksames Insulin aufgrund langer Erfahrung NPH.</p> <p><i>Humaninsulin wird vor dem Hintergrund der Empfehlungen in der NVL als Reservewirkstoff eingestuft.</i></p>                                                                                                                  |
| Insulin glulisin, Insulin lispro, Insulin aspart | Reservewirkstoff/Verordnungsausschluss | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL ist eine Indikation für eine Insulintherapie erst dann gegeben, wenn andere im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind.</p> <p>Es werden im Algorithmus zwei Pfade beschrieben.</p> <p>1. Für Patienten, für die initial eine Monotherapie mit Metformin begonnen wurde, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin und Metformin empfohlen.</p> <p>2. Für Patienten, für die initial eine Kombination von Metformin und einem GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitor erhalten haben, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin, Metformin und GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitor empfohlen.</p> <p>Als weitere Eskalation für beide Pfade folgt eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulinen (ggf. als Mischinsulin). Letzter Schritt besteht in einer intensivierten Insulintherapie.</p> <p>DDG/DGIM/DGK/DGfN bevorzugen langwirksame Analoginsuline, DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen als langwirksames Insulin aufgrund langer Erfahrung NPH.</p> |

| Wirkstoff                          | Einstufung im Medikationskatalog          | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                           | <p><b>IQWiG:</b> Nach dem IQWiG-Abschlussbericht existieren keine überzeugenden Belege für eine Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloge gegenüber Humaninsulin hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p><b>G-BA:</b> Die <b>AM-RL</b> schließt schnell wirkende Insulinanaloge grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit aus, solange die Behandlung mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden ist.</p> <p><i>Sofern ein Rabattvertrag mit der Krankenkasse existiert, erfolgt eine Einstufung als Reservewirkstoff, da keine Unterlegenheit im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin besteht. Ansonsten gilt ein Verordnungsabschluss.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Insulin glargin<br>Insulin detemir | Reservewirkstoff/<br>Verordnungsabschluss | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL ist eine Indikation für eine Insulintherapie erst dann gegeben, wenn andere im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind.</p> <p>Es werden im Algorithmus zwei Pfade beschrieben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Für Patienten, für die initial eine Monotherapie mit Metformin begonnen wurde, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin und Metformin empfohlen.</li> <li>2. Für Patienten, für die initial eine Kombination von Metformin und einem GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitor erhalten haben, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin, Metformin und GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitor empfohlen.</li> </ol> <p>Als weitere Eskalation für beide Pfade folgt eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulinen (ggf. als Mischinsulin). Letzter Schritt besteht in einer intensivierten Insulintherapie.</p> <p>DDG/DGIM/DGK/DGfN bevorzugen langwirksame Analoginsuline, DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen als langwirksames Insulin aufgrund langer Erfahrung NPH.</p> <p><b>IQWiG:</b> Nach dem IQWiG-Abschlussbericht besteht grundsätzlich keine Überlegenheit der langwirkenden Insulinanaloge im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin.</p> |

| Wirkstoff        | Einstufung im Medikationskatalog | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                  | <p><b>G-BA:</b> Die <b>AM-RL</b> schließt lang wirkende Insulinanaloga grundsätzlich von der Verordnungsfähigkeit aus, solange die Behandlung mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden ist.</p> <p><i>Sofern ein Rabattvertrag mit der Krankenkasse existiert, erfolgt eine Einstufung als Reservewirkstoff, da keine Unterlegenheit im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin besteht. Ansonsten gilt ein Verordnungsausschluss.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Insulin degludec | Reservewirkstoff                 | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL ist eine Indikation für eine Insulintherapie erst dann gegeben, wenn andere im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind.</p> <p>Es werden im Algorithmus zwei Pfade beschrieben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Für Patienten, für die initial eine Monotherapie mit Metformin begonnen wurde, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin und Metformin empfohlen.</li> <li>2. Für Patienten, für die initial eine Kombination von Metformin und einem GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitor erhalten haben, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin, Metformin und GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitor empfohlen.</li> </ol> <p>Als weitere Eskalation für beide Pfade folgt eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirkamen Insulinen (ggf. als Mischinsulin). Letzter Schritt besteht in einer intensivierten Insulintherapie.</p> <p>DDG/DGIM/DGK/DGfN bevorzugen langwirksame Analoginsuline, DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen als langwirksames Insulin aufgrund langer Erfahrung NPH.</p> <p>DDG/DGIM/DGK/DGfN bevorzugen langwirksame Analoginsuline, DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen als langwirksames Insulin aufgrund langer Erfahrung NPH.</p> <p><b>G-BA:</b> In der ersten <b>FNB</b> der G-BA den Beschluss gefasst, dass der Zusatznutzen in allen Teilpopulationen gegenüber Insulin glargin nicht belegt ist.</p> <p><b>atd-Arzneimitteldatenbank:</b> Insulin degludec ist als umstrittenes Therapieprinzip eingetuft.</p> |

| Wirkstoff                               | Einstufung im Medikationskatalog                | Rationale für die Bewertung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                                                 | <p><i>Vor dem Hintergrund der Empfehlungen in der NVL und dem Beschluss zur FNB wird Insulin degludec als Reservewirkstoff eingestuft.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Insulin glargin/<br/>Lixisenatid</p> | <p>Nachrangig zu verordnende Fixkombination</p> | <p><b>NVL:</b> Nach der NVL ist eine Indikation für eine Insulintherapie erst dann gegeben, wenn andere im Nutzen besser belegte Handlungsoptionen ausgeschöpft sind.</p> <p>Es werden im Algorithmus zwei Pfade beschrieben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Für Patienten, für die initial eine Monotherapie mit Metformin begonnen wurde, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin und Metformin empfohlen.</li> <li>2. Für Patienten, für die initial eine Kombination von Metformin und einem GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitor erhalten haben, wird der ersten Stufe der Eskalation die Gabe von Basalinsulin, Metformin und GLP-1-RA und SGLT-2-Inhibitor empfohlen.</li> </ol> <p>Als weitere Eskalation für beide Pfade folgt eine Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulinen (ggf. als Mischinsulin). Letzter Schritt besteht in einer intensivierten Insulintherapie.</p> <p>DDG/DGIM/DGK/DGfN bevorzugen langwirksame Analoginsuline, DEGAM/AkdÄ/DGP empfehlen als langwirksames Insulin aufgrund langer Erfahrung NPH.</p> <p><b>G-BA:</b> In der <b>FNB</b> hat der G-BA den Beschluss gefasst, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, weder für Patienten, die unzureichend auf eine orale Zweifachkombination noch für Patienten, die unzureichend auf eine BOT eingestellt sind.</p> <p><i>Insulin glargin/Lixisenatid wird vor dem Hintergrund des Beschlusses des G-BA zur FNB als nachrangig zu verordnende Fixkombination eingestuft. Auch wurde vom G-BA keine kardiovaskuläre Endpunktstudie für diese Fixkombination bewertet.</i></p> |

## Gesamtübersicht Diabetes Mellitus Typ 2

Da die Steuerung über die Software erfolgen soll, werden in dem Medikationskatalog nur die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bewertet, für die zugelassene Fertigpräparate existieren. Nicht berücksichtigt sind Kombinationen von Wirkstoffen, die zwar gemäß Zulassung möglich sind (z.B. Insulin und Glibenclamid), für die es aber keine Fertigarzneimittel gibt.

### Standardwirkstoffe:

Metformin  
Empagliflozin  
Liraglutid

### Reservewirkstoffe:

Dapagliflozin  
Metformin/Dapagliflozin  
Ertugliflozin  
Dulaglutid  
Semaglutid  
Tirzepatid  
Sitagliptin  
Metformin/Sitagliptin  
Glibenclamid  
Gliclazid  
Glimepirid  
Insulin

### Nachrangig zu verordnende Wirkstoffe:

Acarbose  
Gliquidon  
Repaglinid  
Saxagliptin  
Vildagliptin  
Metformin/Saxagliptin  
Metformin/Vildagliptin  
Ertugliflozin/Sitagliptin  
Empagliflozin/Linagliptin  
Exenatide  
Insulin glargin/Lixisenatid

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Bundesärztekammer (BÄK),Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. NVL** Diabetes mellitus Typ 2 - Langfassung. Version 3.0 (2023). [Online] <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/version-3>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
2. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022).** Dossierbewertung: Dapigloflozin (Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen. [Online] [https://www.iqwig.de/download/a21-167\\_dapagliflozin\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-167_dapagliflozin_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). letzter Zugriff: 12.06.2024.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - IQWiG (2023).** A23-28 Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Online] [https://www.iqwig.de/download/a23-28\\_dulaglutid\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-28_dulaglutid_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). letzter Zugriff: 12.06.2024.
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009).** Abschlussbericht A05-05C: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Online] [https://www.iqwig.de/download/a05-05c\\_kurzfassung\\_abschlussbericht\\_glinide\\_zur\\_behandlung\\_des\\_diabetes\\_mellitus\\_typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/a05-05c_kurzfassung_abschlussbericht_glinide_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_2.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008).** Abschlussbericht A05-05A: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Online] [https://www.iqwig.de/download/a05-05a\\_ab\\_kurzfassung\\_glitazone\\_zur\\_behandlung\\_des\\_diabetes\\_mellitus\\_typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/a05-05a_ab_kurzfassung_glitazone_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_2.pdf). Letzer Zugriff: 12.06.2024.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2005).** Abschlussbericht A05-04: Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Online] [https://www.iqwig.de/download/a05-02\\_abschlussbericht\\_kurzwirksame\\_insulinaloga\\_bei\\_diabetes\\_mellitus\\_typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a05-02_abschlussbericht_kurzwirksame_insulinaloga_bei_diabetes_mellitus_typ_1.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009).** Abschlussbericht A05-03: Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [Online] [https://www.iqwig.de/download/a05-03\\_kurzfassung\\_ab\\_langwirksame\\_insulinaloga\\_bei\\_diabetes\\_mellitus\\_typ\\_2\\_v1\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a05-03_kurzfassung_ab_langwirksame_insulinaloga_bei_diabetes_mellitus_typ_2_v1_1.pdf). Letzer Zugriff: 12.06.2024.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017).** Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid - Rapid Report (A17-09). [Online] [https://www.iqwig.de/download/a17-09\\_bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a17-09_bewertung-der-studie-leader-zu-liraglutid_rapid-report_v1-0.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweis zu Repaglinid vom 18.02.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/beschluesse/1142/letzte-aenderungen/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2008a).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweis zu Exenatide vom 16.10.2008. [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2008b).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10.04.2008. [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2009)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18.12.2008. [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2010)**. Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010. [Online] <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuß (2016)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Aufhebung von Therapiehinweisen. [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2536/2016-03-17\\_AM-RL-IV\\_TH\\_Aufhebung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2536/2016-03-17_AM-RL-IV_TH_Aufhebung_BAnz.pdf). letzter Zugriff: 12.06.2024.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013a)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin vom 21.02.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/37/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013b)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16.05.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/49/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013c)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Saxagliptin vom 01.10.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/52/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016a)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Saxagliptin vom 15.12.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/245/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013d)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Saxagliptin/Metformin vom 02.05.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016b)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/246/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013e)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 01.10.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/66/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2018a)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 01.02.2018. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/302/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013f)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sitagliptin vom 01.10.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/55/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016c).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sitagliptin vom 15.12.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/250/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2019a).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sitagliptin (Neubewertung nach Fristablauf). [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/398/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013g).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sitagliptin/Metformin vom 01.10.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/56/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016d).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sitagliptin vom 15.12.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/250/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013h).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Vildagliptin vom 01.10.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/54/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/151/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013i).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/53/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2019b).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dapagliflozin vom 19.12.2019. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/#beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013j).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dapagliflozin vom 06.06.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2018b).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dapagliflozin vom 21.06.2018. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/338/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2019c).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dapagliflozin/Metformin vom 19.12.2019. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/470/#beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/103/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2018c).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Dapagliflozin/Metformin vom 21.06.2018. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/337/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Canagliflozin vom 04.09.2014. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/105/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/129/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
39. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016e)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin vom 01.09.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/220/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
40. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin vom 05.02.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
41. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016f)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/221/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
42. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2019d)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin/Linagliptin. [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6144/2019-11-22\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin-Linagliptin\\_D-457\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6144/2019-11-22_AM-RL-XII_Empagliflozin-Linagliptin_D-457_TrG.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
43. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2013k)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Lixisenatid vom 05.09.2013. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/63/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
44. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Albiglutid vom 19.03.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/140/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
45. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2020a)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dulaglutid (erneute Nutzenbewertung). [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
46. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dulaglutid vom 16.07.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/157/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
47. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec vom 16.10.2014. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
48. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2014)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Insulin degludec vom 04.12.2014. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/121/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

49. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015f)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20.08.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/162/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

50. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2019d)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec (erneute Nutzenbewertung) vom 16.05.2019. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/415/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

51. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2015g)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

52. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2016g)**. Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) vom 04.02.2016. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/182/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

53. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2018d)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018. [Online] <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/353/#tab/beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

54. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2020b)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet). [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/545/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

55. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2018e)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/364/#beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

56. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2021)**. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Semaglutid (Diabetes mellitus Typ2). [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597.pdf). letzter Zugriff: 12.06.2024.

57. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2019e)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Semaglutid vom 02.05.2019. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/412/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

58. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2022b)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ertugliflozin vom 19.05.2022. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/759/#beschluesse>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

59. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2024a)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des SGB V. *und Anlage XIIa - Kombination von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)*. [Online] <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1009/>. letzter Zugriff : 12.06.2024.

60. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2022).** Beschluss über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und 2 - Dokumentation). [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5503/2022-06-16\\_DMP-A-RL\\_Aenderung-Anlage-1-2-8-Diabetes-mellitus\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5503/2022-06-16_DMP-A-RL_Aenderung-Anlage-1-2-8-Diabetes-mellitus_BAnz.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
61. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A (2011).** Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. Issue 10, Art. No. [Online] <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/full>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
62. **Vos RC, van Avendonk MJP, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, Kerksen A, Rutten GEHM.** Insulinmonotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. [Online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457595/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
63. **Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Gerlach FM.** Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type-2 diabetes mellitus. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30556900/>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
64. **Madsen KS, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B.** Metformin and second- or third generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4 Art.No.CD012368. [Online] <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012368.pub2/full>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
65. **Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B.** Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501595>. letzter Zugriff: 12.06.2024.
66. **Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K.** Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166419/>. letzter Zugriff: 12.06.2024.
67. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (2018a).** WirkstoffAktuell Sitagliptin. [Online] [http://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff\\_AKTUELL\\_Sitagliptin.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff_AKTUELL_Sitagliptin.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
68. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (2018b).** WirkstoffAktuell Saxagliptin. [Online] [http://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff\\_AKTUELL\\_Saxagliptin.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff_AKTUELL_Saxagliptin.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
69. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (2020).** WirkstoffAktuell: Vildagliptin. Diabetes mellitus Typ I2. Ausgabe 01/20. [Online] [https://www.kbv.de/media/sp/WirkstoffAktuell\\_1-2020\\_Vildagliptin.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/WirkstoffAktuell_1-2020_Vildagliptin.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
70. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (2007).** WirkstoffAktuell Exenatide (Byetta®). [Online] <https://www.kbv.de/media/sp/Exenatide.pdf>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
71. **Kassenärztliche Bundesvereinigung (2018).** WirkstoffAktuell Liraglutid. [Online] [https://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff\\_AKTUELL\\_Liraglutid.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff_AKTUELL_Liraglutid.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
72. **A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin (2024).** atd arznei-telegramm® Arzneimitteldatenbank. [Online] [https://www.arznei-telegramm.de/atd\\_info.php](https://www.arznei-telegramm.de/atd_info.php). Letzter Zugriff: 12.06.2024.

73. **Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband (2024b)**. Rahmenvorgaben nach § 84 Absatz 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2025. [Online] Letzter Zugriff: 12.06.2024.
74. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2023)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18.12.2008/22.01.2009, letzte Änderung zuletzt geändert am 20. Januar 2022 (BANZ AT 04.03.2022 B2). [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3337/AM-RL-2023-10-19\\_iK-2024-01-20\\_AT-19-01-2024-B3.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3337/AM-RL-2023-10-19_iK-2024-01-20_AT-19-01-2024-B3.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
75. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2024)**. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie. [Online] <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-869/AM-RL-I-OTC-2024-01-20.pdf>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
76. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2023)**. Anlage III Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V). [Online] [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungsbeschränkungen\\_2023-11-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungsbeschränkungen_2023-11-11.pdf). Letzter Zugriff: 12.06.2024.
77. **Mann, NK, Methes T, Sönnichsen A, Pieper, D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA (2023)**. Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0—first update of the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 3–10. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
78. **S. Holt, S. Schmiedl, P. A. Thürmann (2010)**. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. [Online] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/77776/Potenziell-inadaequate-Medikation-fuer-aeltere-Menschen>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.
79. **Pharm-Allergan GmbH (2019)**. Rote Hand Brief: Risiko einer Fournier-Gangrän bei Anwendung von SGLT2 Inhibitoren. [Online] <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2019/20190122.pdf>. Letzter Zugriff: 12.06.2024.

## **7 Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 1: Übersicht: Einteilung der Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ... | 8   |
| Tabelle 2: Einstufung der Wirkstoffe in der Indikation: Diabetes mellitus Typ 2 .....          | 138 |

## 8 Abkürzungsverzeichnis

|                        |                                                                                         |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 95 % KI                | 95 %-Konfidenzintervall                                                                 |
| AkdÄ                   | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft                                        |
| AM-RL                  | Arzneimittel-Richtlinie                                                                 |
| AMNOG                  | Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz                                                      |
| BfArM                  | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte                                     |
| BOT                    | Basalunterstützende orale Therapie                                                      |
| CHMP                   | Committee for Medicinal Products for Human Use                                          |
| CSII                   | Continuous subcutaneous insulin infusion (Insulinpumpe)                                 |
| CT                     | Konventionelle Insulintherapie                                                          |
| DDG                    | Deutsche Diabetes Gesellschaft                                                          |
| DEGAM                  | Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin                         |
| DGIM                   | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin                                                |
| DMP                    | Disease-Management-Programm                                                             |
| DPP-4-Inhibitor        | Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (Gliptine)                                             |
| eGFR                   | Estimated (geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate                                      |
| FNB                    | Frühe Nutzenbewertung                                                                   |
| G-BA                   | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                             |
| GKV                    | Gesetzliche Krankenversicherung                                                         |
| GLP-1-RA               | Glucagon-like peptide 1 Rezeptoragonist (Exenatide, Liraglutid)                         |
| HR                     | Hazard Ratio                                                                            |
| ICT                    | Intensivierte konventionelle Insulintherapie                                            |
| KI                     | Kontraindikationen                                                                      |
| KI                     | Kontraindikationen                                                                      |
| LS                     | Leitsubstanz (nach § 84 Abs. 7 SGB V)                                                   |
| NVL                    | Nationale Versorgungsleitlinie                                                          |
| OAD                    | orale Antidiabetika                                                                     |
| PIM                    | potentiell inadäquate Medikation                                                        |
| PPAR $\gamma$ -Agonist | Peroxisome proliferator-activated receptor gamma Agonist (Glitazone)                    |
| PRISCUS                | Priscus-Liste                                                                           |
| pU                     | pharmazeutischer Unternehmer                                                            |
| SGLT2-Hemmer           | Hemmer der Sodium-glucose co-transporter 2, Hemmer des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 |
| SH                     | Sulfonylharnstoffe                                                                      |
| SIT                    | Supplementäre Insulintherapie                                                           |
| UV                     | Unverträglichkeit                                                                       |

zVT

zweckmäßige Vergleichstherapie