

Prof. Dr. rer. oec. Thomas Wilke  
 Dr. rer. nat. Barthold Deiters MHA  
 Prof. Dr. med. Jens Aberle  
 Dr. rer. pol. Marco Penske

## Vergleich der Gesundheitskosten von Typ-2 Diabetikern bei der Anwendung von Empagliflozin, DPP-4-Hemmern und GLP-1-Agonisten

Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) für die Behandlung des T2DM soll der Einsatz verschiedener antidiabetischer Therapien schrittweise erfolgen, wenn die Patienten nicht in der Lage sind, ihre individuellen Therapieziele durch Änderungen ihres Lebensstils zu erreichen, z. B. durch eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten und mehr körperliche Aktivität.<sup>3</sup> Bei der individuellen Behandlungsentscheidung sollten auch bereits bekannte Risikofaktoren wie kardiovaskuläre und renale Vorerkrankungen berücksichtigt werden. Die Kombination aus Metformin mit einem SGLT-2 Hemmer (SGLT-2i) oder einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) wird beispielsweise für Patienten empfohlen, bei denen bereits eine klinisch relevante Herz-Kreislauf-Erkrankung (HKE) festgestellt wurde.<sup>4</sup> Weiterhin stellen Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer (DPP-4i) in Ergänzung mit Metformin eine weitere Behandlungsalternative zur Blutzuckersenkung dar, zeigten jedoch keine signifikanten Vorteile bei der Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Ausgaben im deutschen Gesundheitswesen und sind aufgrund der häufig erforderlichen Krankenhausaufenthalte für bis zu 50% der Behandlungskosten von Patienten mit T2DM verantwortlich.<sup>5</sup> Die vorliegende Versorgungsforschungsstudie vergleicht die direkten Gesundheitskosten von T2DM-Patienten, die eine Behandlung mit dem SGLT-2 Hemmer Empagliflozin (EMPA) begonnen haben, mit erstmals mit DPP-4i oder GLP-1-RA behandelten Patienten aus der Perspektive der GKV in Deutschland.

>> Diese Routinedatenanalyse nutzte einen anonymisierten Datensatz der GWQ ServicePlus AG, welcher Krankenversicherungsdaten von mehr als 4 Millionen GKV-Versicherten aus ganz Deutschland umfasst. In einem fünfjährigen Studienzeitraum wurde eine retrospektive Längsschnittanalyse der angefallenen Leistungsaufwendungen für ambulante Versorgung, Krankenhausbehandlungen und Arzneimittel auf Basis der in der Datenbank dokumentierten Kosten durchgeführt. Die betrachtete Stichprobe umfasste alle erwachsenen Personen, die zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2018 ununterbrochen versichert waren (Todesfälle ausgenommen) und zwischen dem 01.01.2015 und

### Zusammenfassung

**Studienziel:** Die vorliegende GKV-Routinedatenanalyse vergleicht direkte Gesundheitskosten von Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM), die eine Behandlung mit Empagliflozin (EMPA) versus Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP-4) und EMPA versus GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) begonnen haben.

**Methodik:** Patienten mit mindestens zwei ambulanten Diagnosen und/oder einer stationären Diagnose von Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die kontinuierlich im Zeitraum 2014-2018 versichert waren und eine Behandlung mit EMPA, DPP-4 oder GLP-1-RA begannen, wurden retrospektiv analysiert. Die Gesundheitskosten wurden vom Therapiestart bis zum Ende der Datenverfügbarkeit, Tod oder Therapieende bewertet. Je nach der zu Beginn der Therapie verschriebenen Begleitmedikation wurden die Patienten vier verschiedenen, sich partiell überschneidenden Untergruppen zugeordnet: (1) Monotherapie, (2) mit Insulin, (3) ohne Insulin oder (4) Zweifachtherapie mit Metformin. Die Kostenvergleiche wurden auf Basis von Patientenkohorten nach einem Propensity-Score Matching (PSM) durchgeführt.

**Ergebnisse:** Von den 24.465 eingeschlossenen Patienten erhielten 3.285 EMPA, 19.443 DPP-4i und 1.747 GLP-1-RA. Nach Adjustierung per PSM wurden jeweils 298/49 Patienten mit Monotherapie, 823/583 mit zusätzlicher Insulintherapie, 2.236/577 Insulin-naive Patienten sowie 1.430/376 Patienten mit Metformin-Zweifachtherapie zwischen EMPA und DPP-4i bzw. GLP-1-RA verglichen. Die Gesamtkosten nach Behandlungsbeginn mit DPP-4i (bzw. GLP-1-RA) betragen im Mittel 7.009 Euro (6.851 Euro) gegenüber 4.274 Euro (4.895 Euro) für EMPA ( $p < 0.001$ ). Diese Ergebnisse waren in allen betrachteten Subgruppenvergleichen konsistent.

**Fazit:** Eine Behandlung mit EMPA war im Therapieverlauf mit deutlich niedrigeren Gesundheitskosten (Gesamtbehandlungskosten) verbunden. Grundlage für die beobachteten Kosteneinsparungen sind die pleiotropen Effekte von EMPA, d.h. die Wirkung auf verschiedene Organsysteme bzw. in verschiedenen Indikationsgebieten.

### Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes mellitus, Antidiabetika, SGLT2-Hemmer, DPP-4-Hemmer, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Gesundheitskosten

### Crossref/doi

<http://doi.org/10.24945/MVF.06.22.1866-0533.2465>

dem 31.12.2018 mindestens eine ambulante Verordnung mit EMPA, DPP-4i oder GLP-1-RA erhielten. Patienten mit T2DM wurden als solche identifiziert, wenn mindestens eine stationäre Diagnose oder mindestens zwei ambulante Diagnosen von T2DM (ICD-10: E11) in zwei verschiedenen Quartalen innerhalb eines Jahres vor Behandlungsbeginn (Index-Tag) dokumentiert waren. Patienten, bei denen in den 12 Monaten vor Behandlungsbeginn eine andere Form von Diabetes, bösartige Neoplasmen oder eine der drei kostenintensivsten Morbiditätsgruppen (Sepsis, HIV oder opportunistische Infektionen) gemäß den Angaben des Bundesversicherungsamtes diagnostiziert wurden, waren von der Analyse ausgenommen. Der patientenspezifische Beobachtungszeitraum endete mit Abbruch der Therapie (90-Tage-Therapielücke), Tod oder am 31.12.2018 (Ende der Datenverfügbarkeit).

Um strukturelle Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Vergleichsgruppen (Tabelle 1) auszugleichen und somit das Verzerrungspotenzial in diesem nicht-randomisierten Forschungsdesign möglichst gering zu halten, wurden die Studienkohorten mittels Propensity-Score (PS)-Methode („1:1-Matching“, Caliper  $\leq 0.001$ ) so

### Hintergrund

Diabetes mellitus stellt nach wie vor eine erhebliche Belastung für die nationalen Gesundheitssysteme dar, sowohl wegen der hohen Prävalenz dieser Erkrankung als auch aufgrund der damit verbundenen gesundheitlichen und finanziellen Belastungen. In Deutschland sind laut aktuellen Schätzungen auf Grundlage von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) etwa 9,9% der Bevölkerung an Diabetes erkrankt.<sup>1</sup> Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus (T2DM) machen dabei den größten Anteil aus, mit einer geschätzten Prävalenz von 6,9 Millionen Fällen im Jahr 2015. Perspektivisch wird die Zahl aufgrund der Alterung der Bevölkerung bis zum Jahr 2040 noch weiter ansteigen, sodass etwa 10,7 – 12,3 Millionen Menschen in Deutschland an Diabetes erkranken werden.<sup>2</sup>

vorselektiert, dass nur Vergleichsgruppen, deren Merkmale zu Beobachtungsbeginn ähnlich waren, hinsichtlich der anfallenden Kosten im Therapieverlauf verglichen wurden. Bei dieser Anpassung wurden in erster Linie Merkmale berücksichtigt, bei denen ein Zusammenhang mit den entstandenen Behandlungskosten zu vermuten war. Die Propensity-Scores, also die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die zu vergleichende Therapie (EMPA im Vergleich mit DPP-4i bzw. GLP-1-RA) erhält, wurde durch logistische Regressionsmodelle ermittelt, die jeweils Unterschiede in der Demografie (Alter, Geschlecht), Morbidität (gemessen am Charlson-Komorbiditäts-Index, Pflegegrad, und dokumentierten Vorerkrankungen), der bisherigen kardiovaskulären und antidiabetischen Medikation, sowie frühere Gesundheitsausgaben ein Jahr vor Therapiebeginn berücksichtigen. Zudem wurden für jeden Vergleich weitere Subgruppen abhängig vom initiierten antidiabetischen Behandlungsschema ((1) Monotherapie, (2) mit Insulin, (3) ohne Insulin, oder (4) Zweifachtherapie mit Metformin) betrachtet; eine Mehrfachzuordnung von Patienten zu diesen Gruppen je nach antidiabetischer Begleitmedikation war möglich.

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Kosten je Patient wurde ein konsistenter Schätzer auf Basis der inversen Wahrscheinlichkeitsgewichtung für eine Zensierung des Subjekts (i) zum Zeitpunkt  $\hat{K}(T_i)$  gemäß Kaplan-Meier-Verfahren verwendet:

$$\mu^{BT} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i M_i}{\hat{K}(T_i)}$$

wobei  $M_i$ , die für das Subjekt beobachtbaren Gesamtkosten beschreibt. Das Verfahren, welches erstmalig von Bang und Tsiatis beschrieben wurde, basiert auf der Idee, dass jede vollständige Kostenangabe eine Gesamtzahl von

$$\frac{1}{\hat{K}(T_i)}$$

Beobachtungen darstellt, die hätten beobachtet werden können. Wenn  $\Delta = 1$  ist, ist  $X_i = T_i$ , d. h., die beobachteten Kosten  $M_i$  sind gleich den wahren Kosten.<sup>6,7</sup>

## Ergebnisse

Insgesamt konnten 24.465 T2DM-Patienten, die neu mit EMPA (n = 3.285), DPP-4i (n = 19.433) oder GLP-1-RA (n = 1.747) behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 1). Tabelle 1 zeigt die Basischarakteristika dieser Studienkohorten. Unterschiede bei den beobachtbaren Patientenmerkmalen, wie z. B. Alter zu Therapiebeginn, Geschlecht oder Komorbiditäten, konnten für die PS-adjustierten Vergleichskohorten ausgeglichen werden.

Für die betrachteten Subgruppenvergleiche war eine Adjustierung der Merkmale zum Beobachtungstart auf Grundlage des PSM-Verfahrens jedoch wegen des teils geringen Stichprobenumfangs nur eingeschränkt möglich. Insbesondere bei der Monotherapie war die Zahl der eingeschlossenen Patienten zu gering, um robuste Vergleichskohorten zu bilden. Nur etwa 8 – 12% der Patienten begannen eine Behandlung mit EMPA (n = 339) bzw. DPP-4i (n = 2.286) oder GLP-1-

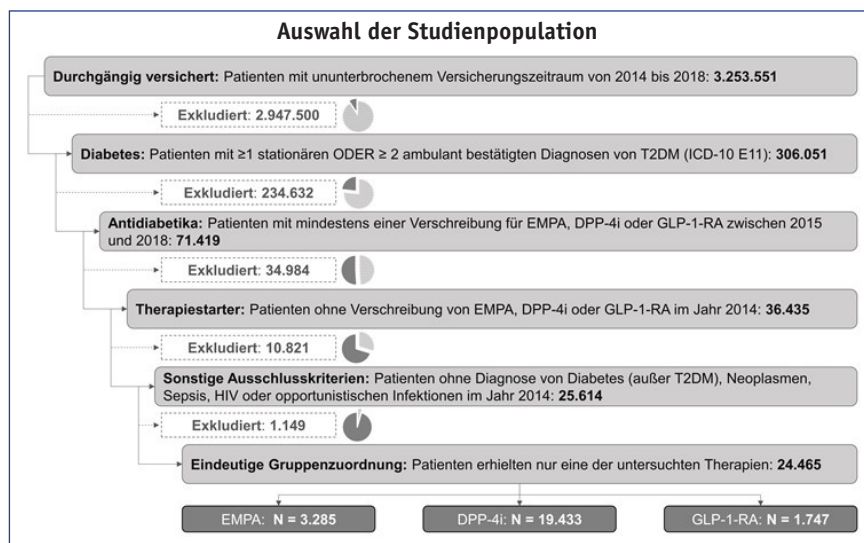


Abb. 1: Algorithmus zur Auswahl der Studienpopulation.

RA (n = 135) ohne antidiabetische Begleitmedikation. Der Anteil der Insulin-naiven und Insulin-erfahrenen Patienten unterschied sich deutlich zwischen den Vergleichsgruppen. So war mehr als die Hälfte der GLP-1-RA-Patienten (50,7%; n = 885) zu Beginn der Therapie bereits auf Insulin eingestellt, während dieser Anteil bei DPP-4i (17,2%; n = 3.349) und EMPA (30,8%; n = 1.013) deutlich geringer war. Auch die in der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für T2DM empfohlene Zweifachkombination aus Metformin und einem anderen Antidiabetikum (priorisiert werden SGLT2-Hemmer oder GLP-1-RA) wurde unterschiedlich häufig angewendet. Während der Anteil der so behandelten Patienten in der EMPA-Gruppe am höchsten ausfiel (46,5%; n = 1.526), erhielt nur etwa ein Drittel (34,9%; n = 610) der GLP-1-RA Patienten die Therapie in Kombination mit Metformin. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit DPP-4i begannen, war der Anteil der Metformin-Anwender zum Zeitpunkt der Therapieinitiation am geringsten (28,6%; n = 5.558).

Im Vergleich mit EMPA fielen für Patienten, die mit DPP-4i (Mittelwert [MW]: 7.009 Euro gegenüber 4.274 Euro) und GLP-1-RA (MW: 6.851 Euro gegenüber 4.895 Euro) behandelt wurden, signifikant höhere Gesundheitsausgaben an.<sup>8,9</sup> Die größten Unterschiede zwischen EMPA und DPP-4i wurden bei den stationären Behandlungskosten beobachtet (MW: 1.455 Euro gegenüber 3.040 Euro; p<0,001), während Kostenunterschiede gegenüber GLP-1-RA primär auf die Ausgaben für ambulant verordnete Arzneimittel zurückzuführen waren (MW: 2.433 Euro gegenüber 3.575 Euro; p<0,001), wie in Abbildung 2 zu sehen ist. Abbildung 3 fasst die Kostenunterschiede zwischen den PS-adjustierten Studienkohorten für die vordefinierten Subgruppenanalysen zusammen. Unabhängig von der erhaltenen Komedikation zeigt sich in allen Vergleichsgruppen ein eindeutiger Kostenvorteil für EMPA.

Diese Unterschiede waren bei der Betrachtung der Monotherapie am stärksten ausgeprägt. Auffallend ist auch, dass Patienten, die eine Zweifachkombination mit Metformin erhielten, und insulin-naive Patienten tendenziell niedrigere Gesundheitsausgaben verursachten als Patienten, die mit einer Insulin-freien Monotherapie behandelt wurden.

In der letztgenannten Gruppe war der Anteil der stationären Behandlungskosten sowie deren absoluter Wert zudem deutlich höher. Die meisten Kosten fielen jedoch bei Patienten an, die eine Insulintherapie erhielten – mit entsprechend hohen Arzneimittelkosten.

Basischarakteristika der Studienpatienten vor dem Propensity-Score Matching			
Variable	EMPA	DPP-4i	GLP-1-RA
Anzahl der Patienten	3.285	19.433	1.747
<b>Geschlecht</b>			
weiblich – %	33,8	39,6	43,2
<b>Alter in Jahren</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	60,0 (11,0)	63,3 (12,6)	55,0 (12,0)
<b>Kardiovaskuläre Erkrankung</b>			
%	39,5	32,3	26,3
Anzahl der Verschreibungen	1,44 (0,98)	1,12 (0,77)	1,75 (1,18)
Insulin – %	31,2	15,7	54,3
Metformin – %	78,1	74,8	70,9
Sulfonylharnstoff – %	11,6	14,1	8,4
Andere – %	2,2	3,8	2,7
<b>Komorbiditäten 12 Monate vor Index (ICD-10 Codes)</b>			
Charlson-Komorbiditäts-Index Mittelwert (Standardabw.)	7,4 (3,7)	7,2 (3,7)	7,5 (3,7)
Bluthochdruck (I10) – %	80,2	80,3	79,3
Hypercholesterinämie (E78) – %	58,1	57,3	57,9
Fettleibigkeit (E66) – %	46,1	45,6	43,9
Akkommodationsstör. (H52) – %	40,1	39,7	41,0
Rückenschmerzen (M54) – %	39,4	38,5	38,7

Tab. 1: Basischarakteristika der Studienpatienten vor dem 1:1-Matching.

## Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten zeigt Einsparpotenziale bei der Behandlung von Patienten mit T2DM in Deutschland. Im Vergleich mit dem SGLT-2-Hemmer EMPA führte die Behandlung mit DPP-4i und GLP-1-RA unabhängig von der erhaltenen antidiabetischen Komedikation im Durchschnitt zu deutlich höheren direkten Gesundheitsausgaben. Insbesondere die signifikant höheren Krankenhauskosten bei DPP4i-Patient:innen deuten auf klinische Vorteile von EMPA gegenüber DPP-4i hin und unterstreichen die Ergebnisse klinischer Studien zur Verringerung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern.<sup>10,11</sup> So wurde in der kardiovaskulären Outcome-Studie „EMPA-REG OUTCOME“ eine signifikante Reduktion des Anteils an Patienten mit Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz durch EMPA beobachtet.<sup>12</sup> Bei den stationären Ausgaben für Patienten, die mit EMPA bzw. GLP-1-RA behandelt wurden, waren hingegen keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Dies ist insofern nicht überraschend, als für einzelne GLP-1-Agonisten wie Liraglutid und Dulaglutid in Placebo-kontrollierten Outcome-Studien bereits ein Vorteil bei der Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden konnte.<sup>13,14</sup>

Die Kostenvorteile einer Therapie mit EMPA zeigten sich gegenüber GLP-1-RA im Wesentlichen bei den Arzneimittelkosten und sind somit in erster Linie auf unmittelbare Preisunterschiede zwischen den Wirkstoffen zurückzuführen. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass die hier vorgestellte Studie die Arzneimittelkosten auf Basis der in der Datenbank dokumentierten Listenpreise berechnet hat,

insofern kassenspezifische Rabattverträge nicht abgebildet werden konnten. Zudem ist zu beachten, dass die Kostenkalkulation auf dem historischen Preisniveau zum Zeitpunkt der Leistungserbringung basiert. Vor dem Hintergrund des unmittelbar bevorstehenden Patentablaufs verschiedener DPP-4i können sich daher die Arzneimittelkosten insbesondere in dieser Gruppe zukünftig ändern.

DPP-4i, SGLT-2i und GLP-1-RA wurden alle ursprünglich als Wirkstoffe für die Behandlung des T2DM entwickelt. Während es bei den DPP-4i beim Indikationsgebiet T2DM blieb, wurden die GLP-1-RA auch für den Einsatz zur Gewichtsregulierung in klinischen Studien geprüft und durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA zugelassen. Die SGLT-2i wiederum wurden zusätzlich als Medikamente bei chronischer Herzinsuffizienz und bei chronischer Nierenerkrankung entwickelt und teilweise bereits zugelassen<sup>1</sup>. Aus Antidiabetika waren ab Ende 2020 somit (auch) Herz-Kreislauf-Medikamente geworden. Basis für diese Indikationsvielfalt der SGLT-2i waren die in „EMPA-REG OUTCOME“ erstmals beobachteten pleiotropen Effekte dieser Wirkstoffklasse.<sup>12</sup>

Pleiotropie bezeichnet in der Pharmakologie das Vorhandensein mehrerer Wirkungen bei einem einzelnen Wirkstoff. Aufgrund seines Wirkmechanismus zeigt EMPA pleiotrope Effekte, die neben der blutzuckersenkenden Wirkung die Nephroprotektion, die Verbesserung der Endothelfunktion, die blutdrucksenkende Wirkung und die Reduktion des Körpergewichts umfassen. Durch diese günstigen renalen und metabolischen Effekte bietet EMPA Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus, insbesondere solchen mit chronischer Niereninsuffizienz als Komorbidität, einen indikationsübergreifenden Therapieansatz, mit dem mehrere Erkrankungen zugleich positiv beeinflusst werden können.<sup>15</sup> Zudem können gegebenenfalls andere Wirkstoffe abgesetzt oder in ihrer Dosierung verringert und damit die Verträglichkeit verbessert werden. Über die Reduktion von Polypharmazie und die Vereinfachung der Therapie kann zudem eine Verbesserung der Adhärenz erreicht werden.<sup>16</sup>

In der vorliegenden Kostenvergleichsstudie zeigten sich die pleiotropen Effekte von EMPA bei folgenden Endpunkten:

- Reduktion der Rate an Gesamthospitalisierungen gegenüber DPP-4-Hemmern und GLP-1-Analoga um jeweils mehr als 20%
- Halbierung der Rate an Krankenhaus-Einweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz gegenüber DPP-4-Hemmern und GLP-1-Analoga
- Reduktion der Kosten für Krankenhausbehandlungen gegenüber DPP-4-Hemmern um mehr als die Hälfte.

Die vorliegende Routinedaten-Analyse stützt sich auf einen deutschlandweiten, repräsentativen Datensatz und ist damit frei von zentren- oder patientenbezogenem Selektionsbias. Darüber hinaus sind Kosten und Ressourcenverbräuche (healthcare resource utilization, HCRU) in solchen Datensätzen zuverlässig abgebildet. Dennoch sind bei der Interpretation der Ergebnisse einige methodische Einschränkungen zu beachten. Die Vergleichbarkeit zwischen den Studienkohorten wurde zwar mittels PSM-Verfahren weitestgehend gewährleistet, jedoch gilt dies nur für im Datensatz beobachtbare Patientenmerkmale, welche ausschließlich auf abrechnungsrelevante Informationen der Krankenkassen zurückzuführen sind.

I: Zulassungsstatus der in Deutschland verfügbaren SGLT-2i: Empagliflozin: T2DM, chronische Herzinsuffizienz (unabhängig von der Ejektionsfraktion); Ertugliflozin: T2DM; Dapagliflozin: T2DM, chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, chronische Nierenerkrankung (Stand Juni 2022).

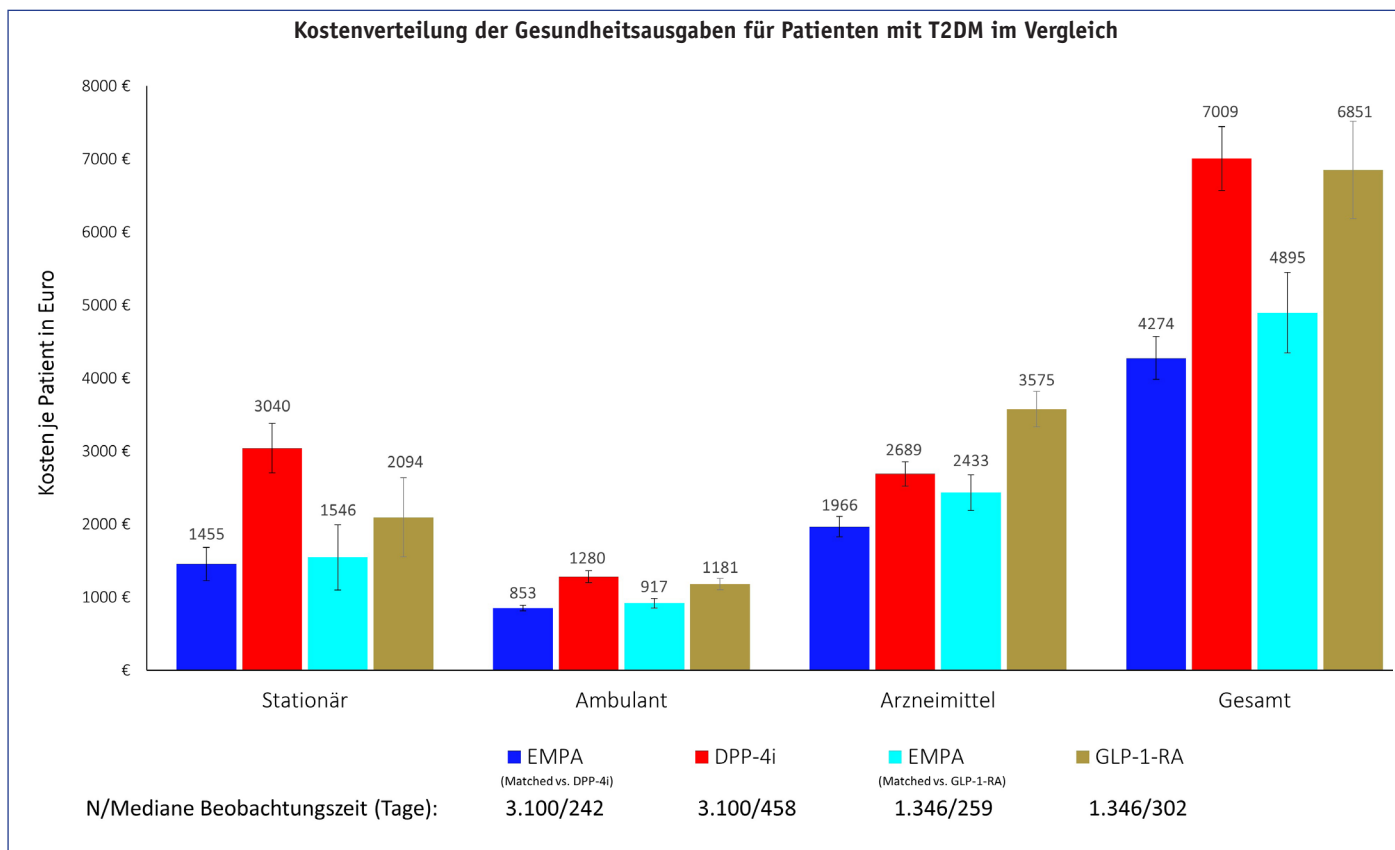


Abb. 2: Verteilung der Gesundheitsausgaben für Patienten mit T2DM nach Kostensegment; Gesamtkosten.

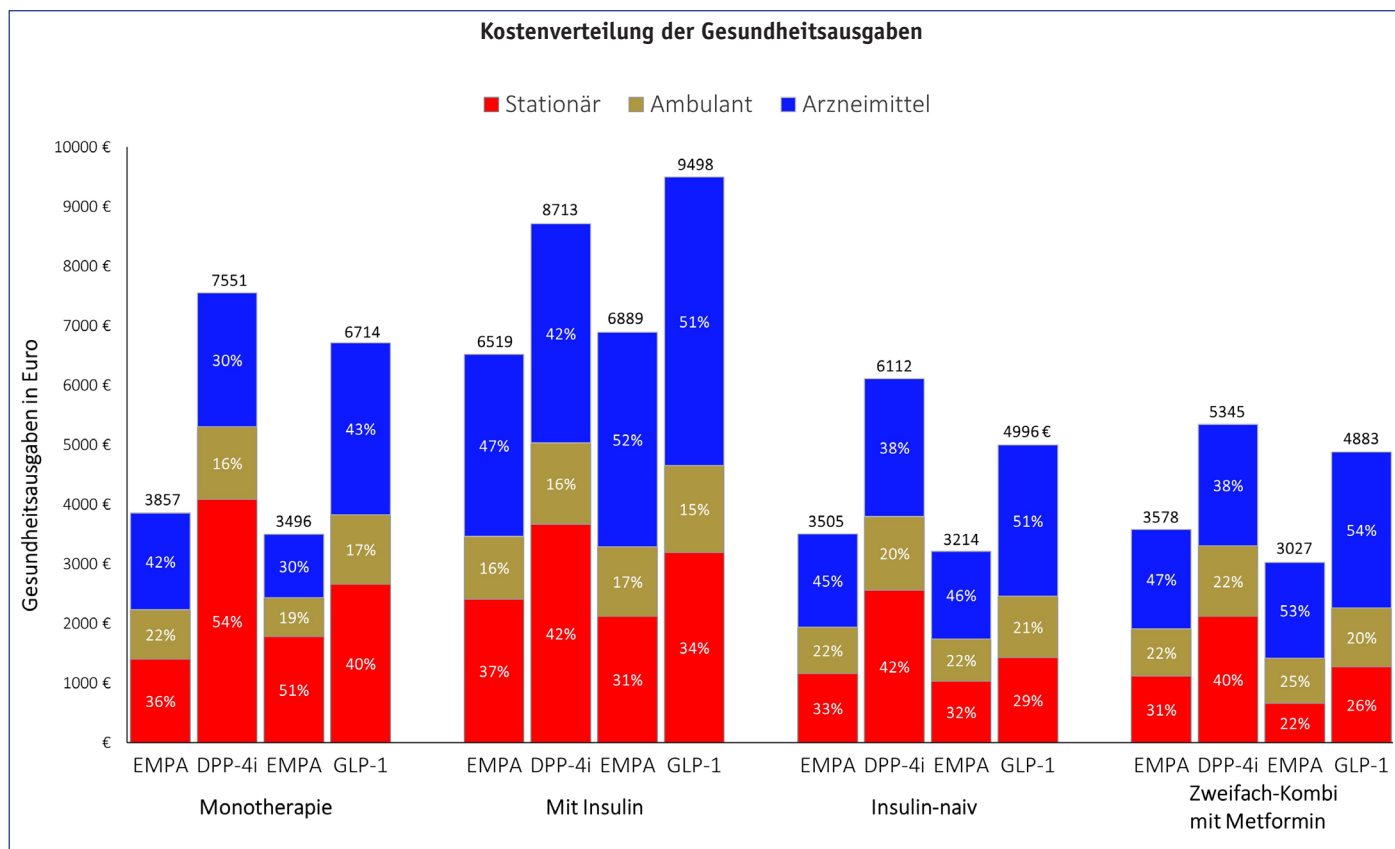


Abb. 3: Kostenverteilung der Gesundheitsausgaben für Patienten mit T2DM nach antidiabetischer Begleitmedikation.



Weitere klinische Merkmale wie etwa Körpergewicht, Blutdruck oder Cholesterinspiegel sind nicht abgebildet, da sie nicht direkt abrechnungsrelevant sind. Die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu Therapiebeginn konnte nicht erfasst werden und blieb somit unberücksichtigt. Außerdem unterscheiden sich die betrachteten Studienkohorten zum Teil recht deutlich in der Länge des verfügbaren Beobachtungszeitraums, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass EMPA erst seit 2014 in Europa zugelassen ist, während GLP-1-RA und DPP-4i bereits seit 2006/2007 in Deutschland verfügbar sind. Darüber hinaus zeigten sich in Bezug auf die Therapiepersistenz keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studienkohorten.

## Fazit

Unsere Analyse zeigt, dass T2DM-Patienten, die eine Empagliflozin (EMPA)-Therapie erhalten, im Verlauf der Behandlung durchschnittlich weniger direkte Kosten verursachen als Patienten, die mit DPP-4i und GLP-1-RA behandelt wurden. Insbesondere verursachten Patienten, die erstmals auf EMPA eingestellt wurden, geringere stationäre Kosten als DPP-4i-Anwender, was in erster Linie auf niedrigere Raten von Krankenhausaufenthalten im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen ist. Grundlage für die in dieser Studie beobachteten Kosteneinsparungen sind die pleiotropen Effekte von EMPA, d.h. die Wirkung auf verschiedene Organsysteme bzw. in verschiedenen Indikationsgebieten, die insbesondere nach der Zulassung für die Behandlung der Herzinsuffizienz weitere Einsparpotenziale bieten.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Behandlung mit EMPA im Vergleich zu – in Deutschland häufig verschriebenen – DPP-4i trotz des höheren Arzneimittelpreises eine kosteneffektive Option darstellt. Gegenüber GLP-1-RA zeigt sich EMPA hinsichtlich der Kosten und Ressourcenverbräuche mindestens gleichwertig, in einer

Reihe von Parametern sogar überlegen. Weitere Beobachtungsstudien werden empfohlen, um diese Ergebnisse in der realen Versorgungspraxis zu validieren, insbesondere im Hinblick auf mögliche Langzeiteffekte. <<

## Literatur

- Heidemann C, Scheidt-Nave C. Prevalence, incidence and mortality of diabetes mellitus in adults in Germany. *J Heal Monit.* 2017;2(3):98-121. Accessed September 10, 2021. [https://www.mendeley.com/catalogue/2a75faed-bd43-324e-b7d2-4a8c6bf99fd4/?utm\\_source=desktop&utm\\_medium=1.19.4&utm\\_campaign=open\\_catalog&userDocumentId=%7Bf80f92c8-58b6-3d26-8c35-fc5b86160c57%7D](https://www.mendeley.com/catalogue/2a75faed-bd43-324e-b7d2-4a8c6bf99fd4/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.4&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7Bf80f92c8-58b6-3d26-8c35-fc5b86160c57%7D)
- Tönnies T, Röckl S, Hoyer A, et al. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med.* 2019;36(10):1217-1225. doi:10.1111/dme.13902
- Kassenärztliche Bundesvereinigung B. Träger: Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Teilpublikation der Langfassung 2. Auflage, Version 1. Published online 2021. Accessed July 6, 2021. [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)
- Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(2):190. doi:10.1097/MNH.0000000000000584
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Pantou UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Heal.* 2018;21(7):881-890. doi:10.1016/J.JVAL.2017.12.019
- Bang H, Tsiatis A. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika.* 2000;87(2):329-343. doi:10.1093/BIOMET/87.2.329
- Chen S, Rolfes J, Zhao H. Estimation of mean health care costs and incremental cost-effectiveness ratios with possibly censored data. *Stata J.* 2015;15(3):698-711.
- Wilke T, Picker N, Müller S, Stürmlinger A, Deiters B, Dittmar A, Aberle J, Gabler M. Healthcare Resource Utilization and Associated Costs in New Users of Empagliflozin versus DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Agonists: A Comparative Analysis Based on Retrospective Real-World Data from German Sickness Funds. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022 May 2;14:319-332. doi: 10.2147/CEOR.S357540.
- Gabler M, Picker N, Müller S, Stürmlinger A, Deiters B, Dittmar A, Aberle J, Wilke T. Healthcare resource utilization and associated costs in new users of empagliflozin versus DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists: A retrospective cohort study based on Real-World data from German sickness funds. Vortrag auf dem Kongress der Dt. Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö) 2022, Vortragsitzung „Ökonomik des Arzneimittelmarktes“, 28.03.2022, Abstract verfügbar unter <https://www.dggoe.de/konferenzen/2022/programm/21/sitzung/66>.
- Ramos M, Foes V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Diabetes Ther.* 2019;10(6):2153. doi:10.1007/S13300-019-00701-3
- Kansal A, Reifsnider OS, Proskorovsky I, et al. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabet Med.* 2019;36(11):1494. doi:10.1111/DME.14076
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull.* 2016;54(9):101. doi:10.1056/nejmoa1603827
- Pantuzzo LL, Ceccato M, da Silva GB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017 7311. 2017;73(11):1475-1489. doi:10.1007/S00228-017-2315-2
- Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):514-522. doi:10.1002/EJHF.510

## Autorenerklärung

Dr. Marco Penske ist Mitarbeiter von Boehringer Ingelheim. Prof. Dr. Thomas Wilke, Dr. Barthold Deiters und Prof. Dr. Jens Aberle haben an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet. Die Analyse erfolgte mit finanzieller Unterstützung von Boehringer Ingelheim und wurde von Ingress-Health HWM GmbH in Wismar durchgeführt.

## Zitationshinweis

Wilke et al.: „Vergleich der Gesundheitskosten von Typ-2 Diabetikern bei der Anwendung von Empagliflozin, DPP-4-Hemmern und GLP-1-Agonisten“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (06/22), S. 68-73. <http://doi.org/10.24945/MVF.06.22.1866-0533.2465>

## Healthcare Resource Utilization and Associated Costs in New Users of Empagliflozin versus DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Agonists

**Purpose:** This German claims data study aimed to compare direct healthcare costs in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients treated with empagliflozin (EMPA) compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) and EMPA compared to glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1-RA).

**Methods:** Continuously insured persons with at least two outpatient diagnoses and/or one inpatient diagnosis of T2DM were retrospectively evaluated, if they started a therapy with EMPA, DPP-4i, or GLP-1-RA in 2015-2018. Depending on the concomitant medication prescribed at therapy start, patients were assigned to four non-mutually exclusive groups: (1) monotherapy, (2) with insulin, (3) without insulin, or (4) dual therapy with metformin. Healthcare costs were assessed from therapy start until the end of data availability, death, or therapy discontinuation of index therapy, and were compared among propensity score-matched cohorts.

**Results:** Of 24,465 patients included, 3,285 started a treatment with EMPA, 19,443 DPP-4i, and 1,747 GLP-1-RA. After pairwise PS matching, 298/49 patients with monotherapy, 823/583 with additional insulin therapy, 2,236/577 insulin-naive, 1,430/376 patients with metformin dual therapy were compared between EMPA and DPP-4 and GLP-1-RA, respectively. Mean total costs after start of DPP-4i were Euro 7,009 versus Euro 4,274 for EMPA ( $p < 0.001$ ). Costs associated with GLP-1-RA treatment were also significantly higher compared with EMPA (Euro 6,851 versus Euro 4,895;  $p < 0.001$ ). These results were mainly due to differences in inpatient costs and were consistent across all subgroup comparisons evaluated.

**Conclusion:** Patients who started EMPA therapy had significantly lower healthcare costs over the course of treatment than patients who started DPP-4i and GLP-1-RA. The observed cost savings are based on the pleiotropic effects of EMPA, i.e., its impact on different organ systems and in different indications, respectively.

## Keywords

Type 2 diabetes mellitus, antidiabetic drugs, SGLT2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, health care costs

### Prof. Dr. rer. oec. Thomas Wilke

ORCID: 0000-0001-8932-6426

hat an der Gerhard Mercator Universität Duisburg Volkswirtschaftslehre studiert und in Volkswirtschaftslehre promoviert. Er war als Berater bei der Boston Consulting Group tätig. Seit 2004 ist er Professor an der Hochschule Wismar und leitet das der Hochschule angegliederte Forschungsinstitut IPAM.

Kontakt: [Thomas.Wilke@ipam-wismar.de](mailto:Thomas.Wilke@ipam-wismar.de)



### Dr. rer. nat. Barthold Deiters MHA

ORCID: 0000-0002-1630-8080

ist Leiter Arzneimittel bei der GWQ ServicePlus AG. Er hat in Münster Pharmazie studiert und am Institut für physiologische Chemie und Pathobiochemie der Uniklinik Münster promoviert. Er ist seit 15 Jahren in der GKV tätig und realisiert über Rabattverträge Einsparungen für die Kundenkassen der GWQ. Besonderer Schwerpunkt seiner Arbeit sind Analysen des Leistungsgeschehens und die Beurteilung der Effektivität von medizinischen Interventionen im realen Versorgungsalltag. Kontakt: [Barthold.Deiters@gwq-serviceplus.de](mailto:Barthold.Deiters@gwq-serviceplus.de)



### Prof. Dr. med. Jens Aberle

ORCID: 0000-0002-9360-9442

ist Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie. Er ist Leiter der Sektion Endokrinologie und Diabetologie am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf. Zudem ist er Präsident der Deutschen Adipositas Gesellschaft und war Tagungspräsident des Diabetes Kongresses 2022. Prof. Aberle hat sich an der Erstellung zahlreicher Leitlinien und Konsensuspapiere beteiligt.

Kontakt: [az-e@uke.de](mailto:az-e@uke.de)



### Dr. rer. pol. Marco Penske

ist Head Market Access und Healthcare Affairs bei Boehringer Ingelheim. Nach seiner Promotion und der Tätigkeit bei einer Unternehmensberatung bekleidete der Diplom-Volkswirt bei Boehringer Ingelheim verschiedene Funktionen im Bereich Market Access. Er ist stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Fachgesellschaft für Market Access und als Dozent tätig.

Kontakt: [Marco.Penske@boehringer-ingelheim.com](mailto:Marco.Penske@boehringer-ingelheim.com)

