Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Empagliflozin

Vom 5. Februar 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 20
4. Verfahrensablauf 20
5. Beschluss 22
6. Anhang 41

6.1 Veröffentlichungen im Bundesanzeiger 41

B. Bewertungsverfahren 52

1. Bewertungsgrundlagen 52
2. Bewertungsentscheidung 52

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 52

2.2 Nutzenbewertung 52

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 52

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 53

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 53

2.2.4 Therapiekosten 53

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 54

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 55
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 60
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 61
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 61
5. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 62
6. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 64

6.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. 64
6.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 153
6.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH 181
6.4 Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e. V. 185
6.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 207
6.6 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e.V. 225
6.7 Stellungnahme Professor Forst. 245
6.8 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH 271
6.9 Stellungnahme Dr. Merker 297
6.10 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 315
6.11 Stellungnahme Professor Schnell 339
6.12 Stellungnahme Dr. Simon und Dr. Schwuchow 366
6.13 Stellungnahme Professor Bornstein und Professor Roden 369
6.14 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 395
6.15 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH 418
6.16 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH 426
6.17 Stellungnahme Professor Blüher 460
6.18 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH 468
6.19 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 537
6.20 Stellungnahme Dr. Stoll 540
D. Anlagen 562
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 562
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 585

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Empagliflozin ist der 15. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. August 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis

des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A14-26), der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, der in diesem Rahmen nachgereichten Zusatzauswertungen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A14-50) zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Empagliflozin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance®) gemäß Fachinformation:

Jardiance® 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, 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin) sowie für Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[5] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von

---

[2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

[3] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

[4] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

[5] Monotherapie

Empagliflozin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

<u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin), Inkretinmimetika und Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[6] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen

[6] Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse auf 2 Jahre), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses auf 2 Jahre), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

<u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, weitere SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin)), Inkretinmimetika und Sulfonylharnstoffe.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl[2,3]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[4].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[7] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Insulin degludec (Beschlüsse vom 16. Oktober 2014 und 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

<u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum):</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin

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

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

Siehe Ausführungen zu c)

[7] Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Für die Monotherapie mit Empagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt.

Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg).

Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet:

Studie 1245.28

In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase).

Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[8].

Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert.

Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[9]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[10].

Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt.

Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet. Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung:

In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[11] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin.

Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm

---

[8] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

[9] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[10] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[11] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[12] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt.

Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[13].

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], $p < 0,001$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten

---

[12] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

[13] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar.

Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[14]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor.

Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid.

Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation.

Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nichtschwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies

[14] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[15] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[16] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001).

Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt.

Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist.

Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren.

Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird.

Indirekter Vergleich I

Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier

---

[15] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[16] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden.

Studie 1275.1

Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[17] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt.

Studie 1245.23/.31

Bei der Studie 1245.23/.31[18] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Un-

---

[17] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

[18] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

ternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[19] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen.

Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet.

Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten.

Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen.

Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht.

[19] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Indirekter Vergleich II

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin.

Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar.

In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin).

Fazit

In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

b2) <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin</u>

Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

<u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u>

Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arz-

neimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierungen von 10 mg einmal täglich als Monotherapie und als Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden beide Wirkstärken zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation[20] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

<u>Kosten:</u>

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Empagliflozin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.
Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die

[20] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. März 2013, eingegangen am 26. März 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2013 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 20. März 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juli 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. August 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Empagliflozin ist der 15. August 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Empagliflozin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2014 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten sowie der Auswertung der im Dossier enthaltenen indirekten Vergleiche beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Januar 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Januar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013 22. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. Dezember 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. Januar 2015 19. Januar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin

Vom 5. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Januar 2015 (BAnz AT 18.02.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Empagliflozin wie folgt ergänzt:

Empagliflozin

Beschluss vom: 5. Februar 2015

In Kraft getreten am: 5. Februar 2015

BAnz AT 06.03.2015 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Jardiance® 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, 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 (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie 1245.28)[1]

	Intervention Empagliflozin + Metformin N=765 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=780 Patienten mit Ereignissen n (%)	**Intervention vs. Kontrolle** RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	5 (0,7)	5 (0,6)	POR 1,02 [0,29; 3,54] > 0,999[a]
Morbidität			
MACE	12 (1,6)	16 (2,1)	0,76 [0,36; 1,61] 0,569[a]
kardiovaskulärer Tod	1 (0,1)	4 (0,5)	0,25 [0,03; 2,28] 0,375[a]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	3 (0,4)	7 (0,9)	POR 0,46 [0,13; 1,58] 0,342[a]
nicht tödlicher Schlaganfall	9 (1,2)	7 (0,9)	POR 1,31 [0,49; 3,51] 0,624[a]

[1] Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014; Studie 1245.28: RCT, direkter Vergleic Empagliflozin 25 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (104 Wochen).

	Intervention Empagliflozin + Metformin N=765 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=780 Patienten mit Ereignissen n (%)	**Intervention vs. Kontrolle** RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
	Änderung Studienende MW[b] in kg (SE)		MWD[b] [95 %-KI] p-Wert
Körpergewicht	-3,12 (0,13)	1,34 (0,13)	-4,46 [-4,81; -4,10] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten[c]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
keine verwertbaren Daten			
Nebenwirkungen			
symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl)	5 (0,7)	62 (7,9)	0,08 [0,03; 0,20] < 0,001[a]
symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl)	8 (1,0)	104 (13,3)	0,08 [0,04; 0,16] < 0,001[a]
schwere Hypoglykämien	Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[d]	112 (14,6)	55 (7,1)	2,02 [1,50; 2,73] < 0,001[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[d]	91 (11,9)	46 (5,9)	1,95 [1,40; 2,73] < 0,001[a]
Genitalinfektionen[e]	90 (11,8)	17 (2,2)	5,40 [3,25; 8,98] < 0,001

	Intervention Empagliflozin + Metformin N=765 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=780 Patienten mit Ereignissen n (%)	**Intervention vs. Kontrolle** RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE	661 (86,4)	673 (86,3)	
Gesamtrate SUE	119 (15,6)	89 (11,4)	1,36 [1,06; 1,76] 0,017[a]
Therapieabbruch wegen UE	39 (5,1)	34 (4,4)	1,17 [0,75; 1,83] 0,494

a: Berechnung des IQWiG, exakter Fisher-Test.
b: Adjustiert für Ausgangswerte, HbA1c, Nierenfunktion (eGFR) und geografische Region.

c: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.

d: Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).
e: Auswertung (vorab geplant) gemäß durch pU entwickelte MedDRA-Abfrage.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5D visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukose; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Anzahl: ca. 221 400 Patienten

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Anzahl: ca. 468 700 Patienten

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Anzahl: ca. 35 900 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Anzahl: ca. 77 400 Patienten

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Anzahl: ca. 450 000 - 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf

4. Therapiekosten

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid[3] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095

[2] Jeweils größte Packung.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)		
Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg	191,78 € 224,65 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]] 211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[6] oder Glimepirid[6]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]] 14,63 - 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 - 5,66 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)	
Empagliflozin	657,00 - 770,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 €

[3] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

[4] Rabatt nach § 130 SGB V.

[5] Rabatt nach § 130a SGB V.

[6] Festbetrag

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 -1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid[3] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 - 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

[7] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)		
Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg	191,78 € 224,65 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]] 211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[6] oder Glimepirid[6]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]] 14,63 - 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 - 5,66 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)	
Empagliflozin + Metformin	690,24 - 870,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 - 177,88 € 62,91 - 252,00 €

b2) <u>In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin</u>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Glibenclamid[3] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid[3] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 -1 095

[8] Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aufgeführt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]		
Empagliflozin 10 mg oder	191,78 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]]
Empagliflozin 25 mg	224,65 €	211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Glibenclamid[6] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid[6]	16,87 - 82,53 €	14,63 - 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 - 5,66 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[6] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid[6]	16,87 - 82,53 €	14,63 - 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 - 5,66 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]	
Empagliflozin + Glibenclamid oder	670,03 - 848,50 €
Empagliflozin + Glimepirid	686,67 - 922,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid + Metformin oder	46,27 - 177,88 €
Glimepirid + Metformin	62,91 - 252,00 €

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Glibenclamid[3] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095

[9] Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 -1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 - 1 095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) [9]		
Empagliflozin 10 mg oder	191,78 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]]
Empagliflozin 25 mg	224,65 €	211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Glibenclamid [6] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid [6]	16,87 - 82,53 €	14,63 - 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 - 5,66 €[5]]
Metformin [6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]

[10] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“).

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) [9]		
Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 € [4]; 6,22 € [5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[11]	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	12,00 €	1 - 3	365 - 1 095	87,60 - 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1 095	6,94 - 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 - 2	365 - 730	83,22 - 166,44 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]	
Empagliflozin + Metformin + Glibenclamid oder	703,27 - 948,21 €
Empagliflozin + Metformin + Glimepirid	719,91 - 1 022,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,75 - 850,73 €

[11] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Januar 2015.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,51 - 751,02 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	87,60 - 262,80 € 6,94 - 20,80 € 83,22 - 166,44 €

d) <u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</u>

<u>Behandlungsdauer:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum))[12]				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[10]	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[12] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum))[12]			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 - 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 - 1 095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum))[12]		
Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg	191,78 € 224,65 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]] 211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Metformin [6]	18,78 €	16,39 € [1,77 € [4]; 0,62 € [5]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 € [4]; 6,22 € [5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[12]	
Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder	1 032,51 - 1 521,35 €
Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 065,75 - 1 621,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,75 - 850,73 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,51 - 751,02 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichungen im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Freitag, 6. März 2015
BAnz AT 06.03.2015 B4
Seite 1 von 11

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Empagliflozin

Vom 5. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Januar 2015 (BAnz AT 18.02.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Empagliflozin wie folgt ergänzt:

Empagliflozin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Jardiance® 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, 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 (siehe die Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie 1245.28)[1]

	Intervention Empagliflozin + Metformin N=765 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=780 Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	5 (0,7)	5 (0,6)	POR 1,02 [0,29; 3,54] > 0,999[a]
Morbidität			
MACE	12 (1,6)	16 (2,1)	0,76 [0,36; 1,61] 0,569[a]
kardiovaskulärer Tod	1 (0,1)	4 (0,5)	0,25 [0,03; 2,28] 0,375[a]
nicht tödlicher Myokardinfarkt	3 (0,4)	7 (0,9)	POR 0,46 [0,13; 1,58] 0,342[a]
nicht tödlicher Schlaganfall	9 (1,2)	7 (0,9)	POR 1,31 [0,49; 3,51] 0,624[a]
	Änderung Studienende MW[b] in kg (SE)		MWD[b] [95 %-KI] p-Wert
Körpergewicht	–3,12 (0,13)	1,34 (0,13)	–4,46 [–4,81; –4,10] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten[c]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
keine verwertbaren Daten			
Nebenwirkungen			
symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl)	5 (0,7)	62 (7,9)	0,08 [0,03; 0,20] < 0,001[a]
symptomatische Hypoglykämien (54 mg/dl ≤ PG ≤ 70 mg/dl)	8 (1,0)	104 (13,3)	0,08 [0,04; 0,16] < 0,001[a]
schwere Hypoglykämien	Zu diesem Endpunkt lag keine relevante Auswertung vor.		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[d]	112 (14,6)	55 (7,1)	2,02 [1,50; 2,73] < 0,001[a]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[d]	91 (11,9)	46 (5,9)	1,95 [1,40; 2,73] < 0,001[a]
Genitalinfektionen[e]	90 (11,8)	17 (2,2)	5,40 [3,25; 8,98] < 0,001
Gesamtrate UE	661 (86,4)	673 (86,3)	

[1] Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014; Studie 1245.28: RCT, direkter Vergleich: Empagliflozin 25 mg + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (104 Wochen).

	Intervention Empagliflozin + Metformin N=765 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glimepirid + Metformin N=780 Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR bzw. Peto-OR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate SUE	119 (15,6)	89 (11,4)	1,36 [1,06; 1,76] 0,017[a]
Therapieabbruch wegen UE	39 (5,1)	34 (4,4)	1,17 [0,75; 1,83]; 0,494

a Berechnung des IQWiG, exakter Fisher-Test.

b Adjustiert für Ausgangswerte, HbA1c, Nierenfunktion (eGFR) und geografische Region.

c Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.

d Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

e Auswertung (vorab geplant) gemäß durch pU entwickelte MedDRA-Abfrage.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5D visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PG: Plasmaglukose; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Anzahl: ca. 221 400 Patienten

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Anzahl: ca. 468 700 Patienten

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Anzahl: ca. 35 900 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Anzahl: ca. 77 400 Patienten

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Anzahl: ca. 450 000 bis 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf

4. Therapiekosten

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])			
Glibenclamid[3] oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)		
Empagliflozin 10 mg oder	191,78 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]]
Empagliflozin 25 mg	224,65 €	211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]

[2] Jeweils größte Packung.
[3] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.
[4] Rabatt nach § 130 SGB V.
[5] Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])		
Glibenclamid[6] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid[6]	16,87 – 82,53 €	14,63 – 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)	
Empagliflozin	657,00 – 770,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])	
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 – 78,17 € 29,67 – 152,29 €

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])			
Glibenclamid[3] oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 – 1 095

[6] Festbetrag
[7] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 000 bis 3 000 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)		
Empagliflozin 10 mg oder	191,78 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]]
Empagliflozin 25 mg	224,65 €	211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])		
Glibenclamid[6] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid[6]	16,87 – 82,53 €	14,63 – 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)	
Empagliflozin + Metformin	690,24 – 870,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

[8] Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aufgeführt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Glibenclamid[3] oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])			
Glibenclamid[3] oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 – 1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]		
Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg	191,78 € 224,65 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]] 211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Glibenclamid[6] oder Glimepirid[6]	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]] 14,63 – 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])		
Glibenclamid[6] oder Glimepirid[6]	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]] 14,63 – 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin)[8]	
Empagliflozin + Glibenclamid oder Empagliflozin + Glimepirid	670,03 – 848,50 € 686,67 – 922,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Glibenclamid[3] oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]		
Empagliflozin 10 mg oder	191,78 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]]
Empagliflozin 25 mg	224,65 €	211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]

[9] Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

[10] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009").

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glibenclamid[6] oder	14,93 €	12,85 € [1,77 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid[6]	16,87 – 82,53 €	14,63 – 75,10 € [1,77 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[11]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckertest-streifen	12,00 €	1 – 3	365 – 1 095	87,60 – 262,80 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 – 20,80 €
	Einmalnadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730	83,22 – 166,44 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln)[9]	
Empagliflozin + Metformin + Glibenclamid oder Empagliflozin + Metformin + Glimepirid	703,27 – 948,21 € 719,91 – 1 022,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,75 – 850,73 €
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,51 – 751,02 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	87,60 – 262,80 € 6,94 – 20,80 € 83,22 – 166,44 €

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin [mit oder ohne orales Antidiabetikum])[12]				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

[11] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Januar 2015.

[12] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[10]	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[2]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin [mit oder ohne orales Antidiabetikum])[12]			
Empagliflozin	10 mg 25 mg	100 100	365 365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin[7]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg	180	365 – 1 095
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[10]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin [mit oder ohne orales Antidiabetikum])[12]		
Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg	191,78 € 224,65 €	180,00 € [1,77 €[4]; 10,01 €[5]] 211,05 € [1,77 €[4]; 11,83 €[5]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Metformin[6]	18,78 €	16,39 € [1,77 €[4]; 0,62 €[5]]
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[6]	89,64 €	81,65 € [1,77 €[4]; 6,22 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)[12]	
Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1 032,51 – 1 521,35 € 1 065,75 – 1 621,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin mit Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,75 – 850,73 €
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,51 – 751,02 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Empagliflozin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

abzuschwächen.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Empagliflozin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Empagliflozin
- **Handelsname:** Jardiance®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.11.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.12.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-08-15-D-123)

- Modul 1 (366.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-586/2014-08-14_Modul1_Empagliflozin.pdf)
- Modul 2 (253.7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-587/2014-08-14_Modul2_Empagliflozin.pdf)
- Modul 3A (1.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-588/2014-08-14_Modul3A_Empagliflozin.pdf)
- Modul 3B (1.4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-589/2014-08-14_Modul3B_Empagliflozin.pdf)
- Modul 3C (1.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-590/2014-08-14_Modul3C_Empagliflozin.pdf)

- Modul 4A (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-591/2014-08-14_Modul4A_Empagliflozin.pdf)
- Modul 4B (4.9 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-592/2014-08-14_Modul4B_Empagliflozin.pdf)
- Modul 4C (3.0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-593/2014-08-14_Modul4C_Empagliflozin.pdf)
- Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (436.0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-594/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20%C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO%20G-BA.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.4 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-130/2014-11-13_Info%20zur%20zVT_Empagliflozin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Empagliflozin (Jardiance®)

Jardiance 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, 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist:

- in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird:
  Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:
  Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
  (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)
- in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren:
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)
- in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)
  Metformin + Humaninsulin
  (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Stand der Information: September 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.11.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (627.0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13_A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.12.2014
- Mündliche Anhörung: 19.12.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Empagliflozin - 2014-08-15-D-123*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.12.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Empagliflozin - 2014-08-15-D-123*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 19.12.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.12.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin:

Anfang Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.12.2014 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Empagliflozin

Stand: 15.12.2014

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	08.12.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	08.12.2014
MSD SHARP & DOHME GMBH	26.11.2014
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V. (BVND)	27.11.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	03.12.2014
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e.V. (AND)	05.12.2014
Prof. Dr. med. Thomas Forst	07.12.2014
Novo Nordisk Pharma GmbH	08.12.2014
Dr. med. Ludwig Merker (Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen)	08.12.2014
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) / Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	08.12.2014
Prof. Oliver Schnell (Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz Zentrum München)	08.12.2014
Dr. Jörg Simon / Dr. Christina Schwuchow (Gemeinschaftspraxis Unterm Heilig Kreuz, Fulda)	08.12.2014
Prof. Dr. med. Stefan Bornstein (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus) / Prof. Dr. Michael Roden (Heinrich Heine Universität)	08.12.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	08.12.2014
AstraZeneca GmbH	08.12.2014
Janssen-Cilag GmbH	08.12.2014
Prof. Dr. med. Matthias Blüher (Universitätsklinikum Leipzig)	08.12.2014
Lilly Deutschland GmbH	08.12.2014
Dr. med. Manfred Stoll (Diabetologische Schwerpunktpraxis Dreieich)	08.12.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Matthias Pfannkuche
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Prof. Dr. Hans-Jürgen Woerle
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Uli Broedl
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Hr. Egon Pfarr
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. Bernd Mühlbauer
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Fr. Dr. Mariam Ujeyl

MSD SHARP & DOHME GMBH	Hr. Dr. Thomas Bartmus
MSD SHARP & DOHME GMBH	Fr. Veronika Auracher
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Dr. Daniela Seidel
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Victoria Unmüßig
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e.V. (AND)	Hr. Dr. Gerhard Klausmann
Novo Nordisk Pharma GmbH	Hr. Dr. Marcus Niemeyer
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) / Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Hr. Prof. Baptist Gallwitz (DDG)
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) / Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Hr. Prof. Dirk Müller-Wieland (DDG)
Prof. Oliver Schnell (Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz Zentrum München)	Hr. Prof. Oliver Schnell
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Tina Orben
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Katharina Broeske
AstraZeneca GmbH	Fr. Charlotte Wilkens
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Dr. Ursula Kleine-Voßbeck
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Jochen Fleischmann
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Prof. Dr. Beate Kretschmer
Lilly Deutschland GmbH	Hr. Dr. Ludwig Mehlburger
Novartis Pharma GmbH	Fr. Monika Finkes
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Jessica Kneidl

5. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Matthias Pfannkuche	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Hans-Jürgen Woerle	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Uli Broedl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Egon Pfarr	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Bernd Mühlbauer	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. Dr. Mariam Ujeyl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Hr. Dr. Thomas Bartmus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Veronika Auracher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Dr. Daniela Seidel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Victoria Unmüßig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e.V. (AND)						
Hr. Dr. Gerhard Klausmann	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) / Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Hr. Prof. Baptist Gallwitz (DDG)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dirk Müller-Wieland (DDG)	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Oliver Schnell (Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz Zentrum München)						
Hr. Prof. Oliver Schnell	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Fr. Tina Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Katharina Broeske	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Charlotte Wilkens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Fr. Dr. Ursula Kleine-Voßbeck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Jochen Fleischmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Dr. Beate Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Ludwig Mehlburger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Monika Finkes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Jessica Kneidl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

6. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

6.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.

Datum	08. Dezember 2014
Stellungnahme zu	**Empagliflozin (Jardiance®)** G-BA Verfahren *2014-08-15-D-123* IQWiG-Berichte – Nr. 254, Auftrag A14-26, Version 1.0, Stand: 13.11.2014
Stellungnahme von	**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein sowie vom Co-Promotion Partner **Lilly Deutschland GmbH** (mitverantwortlich für den Inhalt der Stellungnahme) Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) sowie die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nehmen im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Empagliflozin (Jardiance®) in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus. Die Stellungnahme gliedert sich in 8 Abschnitte. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail. **Tabelle 1:** Aufbau der Stellungnahme	

Abschnitt	Thema
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme
2	Die direkt vergleichende Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Metformin+Glimepirid) ist für die Nutzenbewertung geeignet
3	Empagliflozin 25 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen
4	Die indirekten Vergleiche sind gemäß den internationalen Standards durchgeführt worden und können daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden
5	Empagliflozin 10 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen
6	Empagliflozin ist eine sichere und gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7 Bewertung des Zusatznutzens 8 Weitere Aspekte 8.1 GKV-Patienten in der Zielpopulation 8.2 Verbrauch 8.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen	
Abkürzungsverzeichnis	

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
DBP	Diastolischer Blutdruck
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
FDA	US Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IU	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major adverse cardiovascular events
NPG	Nüchtern-Plasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
OAD: Orale Antidiabetika PASS: Post Authorisation Sicherheitsstudie (*Post-authorisation safety study)* PG: Plasmaglukose SH: Sulfonylharnstoff SBP: Systolischer Blutdruck SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. sodium-glucose linked transporter 2) SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: Unerwünschtes Ereignis ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme Das Therapieziel der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine blutzuckersenkende Therapie bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen und der Vermeidung von Folgekomplikationen. Hieraus ergibt sich, dass in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus orale Antidiabetika gewählt werden sollten, die optimal wirksam sind sowie einen positiven Einfluss auf das Hypoglykämie Risiko, das Gewicht und den Blutdruck aufweisen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung direkt nach Markteinführung sind diese Endpunkte bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen, da Ergebnisse zu mikro- und/oder makrovaskulären Folgekomplikationen, selbst wenn entsprechende Studien bereits vor der Zulassung initiiert wurden, zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegen. Mit der Einführung von Empagliflozin (Jardiance®) steht ein orales Antidiabetikum zur Verfügung, welches einen günstigen Einfluss auf das das Hypoglykämie-Risiko, das Gewicht und den Blutdruck aufweist. Die Phase III-Studien von Empagliflozin wurden im Jahr 2010 begonnen. Die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin wurde mit einer Dosierung von 25 mg (vs. Glimepirid+Metformin) geplant. Ende 2012 wurde die Zulassung in der Dosierung 25 mg bei der EMA beantragt. Im Laufe des Jahres 2013 kamen neue Erkenntnisse auf. Aufgrund der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin 10 mg bei geringerer Substanz-Exposition – Empagliflozin 10 mg ist geringfügig schwächer wirksam als Empagliflozin 25 mg bei vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit beider Dosierungen – wurde daher entschieden, dass auch die 10 mg Dosierung den Patienten zur Verfügung gestellt werden soll. Beide Dosierungen von Empagliflozin wurden wegen ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von der EMA und der FDA Mitte 2014 zugelassen. Für die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resul-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierte hieraus jedoch eine Unsicherheit, da für Empagliflozin 10 mg keine direkt mit Glimepirid vergleichende Studie vorliegt. Darin zeigt sich eine Herausforderung des AMNOG-Prozesses: Die Zulassung basiert auf Studien, die Jahre zuvor geplant wurden und bildet im Anschluss wiederum die Grundlage für die Bewertung einzelner Studien aus einem umfassenden Studienprogramm. Um diese Unsicherheit zu adressieren und quantifizieren, wurden mit dem Frühbewertungsdossier sowie der hier vorliegenden Stellungnahme sowohl eine direkt vergleichende Studie als auch mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt. Die direkt vergleichende Studie entspricht den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG. Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und ≤10% eingeschlossen, die zuvor mit einer täglichen Metformin-Dosierung ≥ 1.500 mg oder der maximal tolerierten Dosis therapiert wurden. In der Studie wurde die Metformin-Dosis unverändert beibehalten, die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Der Nüchtern-Plasmaglukose Bereich für eine Dosiserhöhung lag im mittleren Bereich der in Leitlinien empfohlen wird und stellte eine „soll“-Bestimmung dar die im Sinne einer individuellen Therapie umgesetzt werden konnte. Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit ist gegeben. Die Analysen erfolgten zudem auf Basis individueller Patienten-Daten. Insgesamt liegt mit dem Frühbewertungsdossier sowie der Stellungnahme ein vollständiger Datenpool an indirekten Vergleichen vor. Die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte sind sowohl untereinander als auch zu den Ergebnissen aus der direkt vergleichenden Studie konsistent. Die Ergebnisse aus den zusätzlich vorgelegten indirekten Vergleichen bestätigen die Ergebnisse aus dem Dossier. Es zeigt sich, dass Empagliflozin 10 mg und Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Veränderung, Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen in der Zweifachtherapie mit Glimepirid vergleichbar sind. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Sig-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich bestätigter bzw. symptomatischer (Plasmaglukose <54 mg/dl) Hypoglykämien sowie des Anteils der Patienten mit Gewichts- und Blutdruckreduktion. Diese Ergebnisse sind auch in der deutlichen Ausprägung der Effekte konsistent zum direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg mit Glimepirid in Kombination mit Metformin und zeigen damit den Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich mehrerer patientenrelevanter Endpunkte. Im Jahr 2015, bereits ein Jahr nach Erteilung der Zulassung, werden die Ergebnisse der kardiovaskulären EMPA REG OUTCOME™-Studie mit harten Endpunkten (u.a. Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt) vorliegen.	
	2. Die direkt vergleichende Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) ist für die Nutzenbewertung geeignet Nach der AM-NutzenV, welche den Rahmen für die frühe Nutzenbewertung setzt, sind „*für die erstmalige Bewertung nach §35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen*“ (AM-NutzenV, §5 Abs. 3). „*Basis [für die Bewertung] sind die arzneimittelrechtliche Zulassung (…) und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin*.“ (AM-NutzenV; §5 Abs. 3). Übertragen auf Empagliflozin werden die vorgenannten Kriterien erfüllt. Hierzu lassen sich folgende fünf Thesen aufstellen, die nachfolgend belegt werden: 1) Die Studie 1245.28 liegt innerhalb der Zulassung von Empagliflozin 2) Glimepirid wurde in der Studie gemäß Fachinformation eingesetzt 3) Der Patienteneinschluss war angemessen und entspricht auch der deut-	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28**

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schen Versorgungsrealität 4) In der Studie war eine gemäß Leitlinien individualisierte Therapie möglich 5) Die Ergebnisse der Studie 1245.28 können zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden **2.1 Die Studie 1245.28 liegt innerhalb der Zulassung von Empagliflozin** Die klinische Entwicklung der Phase III von Empagliflozin wurde im Jahr 2010 begonnen. In diesem Studienprogramm wurde die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin mit einer Dosierung von 25 mg vs. Glimepirid+Metformin geplant, da diese Dosierung bei Phase-II-Studien als gut wirksame Dosierung mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil identifiziert wurde. Dies zeigte sich auch bei den Phase-III-Studien, in denen sowohl die 25 mg Dosierung als auch die 10 mg Dosierung untersucht wurden. Bei einer vergleichbaren Verträglichkeit der beiden Dosierungen ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit nur leicht unterschiedlich, wobei die 10 mg Dosierung gegenüber der 25 mg Dosierung geringfügig schwächer wirksam ist. Basierend auf diesen Zulassungsstudien und weiteren Erkenntnissen erteilte die European Medicines Agency (EMA) wie auch die US Food and Drug Administration (FDA) Mitte 2014 die Zulassung mit der Empfehlung eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg zu beginnen und bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, die Dosis auf 25 mg erhöht werden kann. Dabei ist eine glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥60 ml/min/1,73 m^2 jeweils Voraussetzung. BI/Lilly sehen die Empfehlung, eine Therapie mit einer Dosierung von 10 mg zu beginnen, auch tatsächlich als Empfehlung an, die jedoch einem behandelnden Arzt im Rahmen einer individuellen Patiententherapie auch den Freiraum gibt, mit	In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empagliflozin 25 mg zu beginnen. Dies spiegelt sich beispielsweise auch in der Wortwahl in der Fachinformation wider. Bei Empagliflozin wird von einer „empfohlenen Anfangsdosis“ gesprochen (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e), wohingegen bei Glimepirid angeführt wird, dass die „*Anfangsdosis 1 mg [beträgt]* (AbZ Pharma, 2013). **2.2 Glimepirid wurde in der Studie gemäß Fachinformation eingesetzt** Wie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bereits in vorangegangenen Entscheidungen zu oralen Antidiabetika (OAD) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung festgehalten hat, entspricht eine Studienvorgabe, einen Sulfonylharnstoff (hier Glimepirid) entsprechend „*einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, den Vorgaben der Fachinformation*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a) . Insofern kann die Durchführung der vorgeschriebenen Titration von Glimepirid nicht als Argument gegen die Eignung der Studie für die Anerkennung eines Zusatznutzens verwendet werden. In der Studie 1245.28 wurden die Vorgaben der Fachinformation (FI) von Glimepirid adäquat umgesetzt. Die Behandlung wurde mit einer Dosierung von 1 mg begonnen. Bei einer nicht zufriedenstellenden Stoffwechseleinstellung konnte die Dosis konservativ schrittweise in 4-wöchigen Abständen in 1 mg-Schritten auf die therapeutische Dosis von maximal 4 mg gesteigert werden. Da gemäß FI Glimepirid-Dosen von mehr als 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern, wurde von der Verwendung der in Deutschland maximal möglichen Dosis von 6 mg abgesehen (AbZ Pharma, 2013).	mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.-Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung:

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.3 Der Patienteneinschluss war angemessen und entspricht auch der deutschen Versorgungsrealität Die vorgelegte Studie entspricht den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG). Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und ≤10% eingeschlossen, die zuvor mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis therapiert wurden. In der Studie wurde die Metformin-Dosis unverändert beibehalten. Im Studienprotokoll wurde als HbA1c-Einschlusskriterium für die Studie 1245.28 ein HbA1c-Wert ≥7,0 bis ≤10,0% zum Zeitpunkt der Screening-Visite definiert, die drei Wochen vor der Randomisierungsvisite stattfand. Der untere HbA1c-Grenzwert lag somit um 0,5% über dem in den Head-to-Head-Studien von Sitagliptin bzw. Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (SH), die zu einem Zusatznutzen führten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). Zum Zeitpunkt der Randomisierung und Ausgabe der Prüfmedikation wurde aus der dann abgenommenen Blutprobe der Baseline HbA1c-Wert bestimmt. Obwohl die Hintergrundtherapie mit ≥ 1.500 mg bzw. der maximal tolerierten Dosis Metformin seit mindestens 12 Wochen stabil war, hatten zu diesem Zeitpunkt (3 Wochen nach der Screening-Visite) ein kleiner Anteil der Patienten (< 10%) einen HbA1c-Baseline Wert < 7% (Tabelle 2). Die Analyse der zu Baseline abgenommenen Blutprobe erfolgte zwangsläufig nach der Randomisierung und war nicht mehr entscheidend für die Aufnahme in die klinische Prüfung und stellt somit auch keine Protokollverletzung dar (Boehringer Ingelheim, 2013b). Dies hatte keinen Einfluss auf den abgeleiteten Zusatznutzen (Boehringer Ingelheim, 2014f). **Tabelle 2:** Verteilung der HbA1c-Ausgangswerte in Studie 1245.28 bei Randomi-	In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blut-

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sierung **Empagliflozin, N=765** / **Glimepirid, N=780** **Baseline HbA1c** — **n (%)** / **n (%)** **≥8,0%** — 313 (40,9) / 315 (40,6) **≥7,0 – <8,0%** — 377 (49,3) / 400 (51,3) **<7,0%** — 75 (9,8) / 65 (8,3) In der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird auf S. 17/18 in diesem Zusammenhang suggeriert, dass sich in der Studie 1245.28 Patienten befanden, „*bei denen der vorgegebene normnahe Nüchtern-Plasmaglukosewert kein optimales Therapieziel darstellt (z. B. waren 21 % der Patienten 65 Jahre und älter)*“. Hierzu muss festgehalten werden, dass die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) keine konkreten Empfehlungen für ältere Patienten enthält. Die Orientierungsgrößen für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus liegen für HbA1c in einem Zielkorridor von 6,5-7,5% und für die Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (Bundesärztekammer et al., 2013). Bei den im Dossier und in dieser Stellungnahme beschriebenen Subgruppen-Analysen der 1245.28-Studie (Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigte sich, dass es hinsichtlich Alter sowie Baseline HbA1c und bestätigter Hypoglykämien keine Interaktionen gibt (Boehringer Ingelheim, 2014c, Boehringer Ingelheim, 2014f). Somit besteht kein Zusammenhang zwischen Alter, HbA1c-Ausgangswert und	zuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung er-

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämie-Häufigkeit. **2.4 In der Studie war eine gemäß Leitlinien individualisierte Therapie möglich** Als Entscheidungsbasis, ob eine nicht zufriedenstellende Stoffwechsellage vorliegt, war im Prüfplan der Studie 1245.28 ein NPG von >110 mg/dl (>6 mmol/l) definiert. Dieser Wert liegt im mittleren Bereich des in der aktuellen NVL definierten Bereichs von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Die NVL gibt diesen Bereich als Orientierungshilfe an und führt weiter aus: „*Genauere Zielwerte (…) sollen von individuellen Faktoren wie Komorbidität, Lebenserwartung, Hypoglykämieneigung etc. abhängig gemacht werden und sind somit in Absprache mit dem behandelnden Arzt individuell festzulegen*.“ (Bundesärztekammer et al., 2013) Dieser Grundsatz findet sich auch in der Planung und Durchführung der Studie 1245.28 wieder. In die Studie 1245.28 wurden – gemäß den Ein- bzw. Ausschlusskriterien – nur Patienten eingeschlossen, für die die Teilnahme unter diesen gegebenen Bedingungen (einschließlich einem NPG-Zielwert von 110 mg/dl) kein Risiko darstellte. Darüber hinaus war jeder Studienarzt frei, auf der Basis von mindestens vier häuslichen NPG-Messungen in wöchentlichem Abstand, einer NPG-Messung in der Praxis und seiner individuellen klinischen Beurteilung der Verträglichkeit die Dosis erst bei höheren NPG-Werten zu steigern oder auch die Dosistitration auszusetzen, wenn er ein erhöhtes Hypoglykämierisiko sah. Die Dosis konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert und die Behandlung bei Hyper- oder Hypoglykämie abgebrochen werden. Es gab also bei jedem einzelnen Patienten im Studienverlauf eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung im Sinne einer individualisierten Therapie. BI/Lilly sehen dieses Vorgehen in der Studie 1245.28 in Einklang mit den zeitlich später publizierten Empfehlungen der NVL.	folgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatpara-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Dass die patientenindividuelle ärztliche Entscheidung tatsächlich auch in der praktischen Durchführung Anwendung fand, belegen die nach 12-wöchiger Behandlung bestimmten NPG-Werte. 75% der Patienten unter Glimepirid hatten zu diesem Zeitpunkt eine NPG >109 mg/dl (CTR 1245.28, S. 1669)(Boehringer Ingelheim, 2013a). Die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid erhielten 40,1% der Patienten (CTR 1245.28, S. 1774)(Boehringer Ingelheim, 2013a). Dies verdeutlicht, dass die Ärzte die individuellen Behandlung des Patienten mit der Studienmedikation mit ausreichender Flexibilität durchgeführt haben. Die final erreichte mittlere Dosierung von Glimepirid betrug 2,71 mg/Tag und entspricht der in der deutschen Versorgungsrealität verwendeten mittleren Dosierung (IMS Health, 2012).

Bestätigt wird dies auch durch den Vergleich der NPG für die Titrationsphase. Die Werte lassen im Mittel keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg oder Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin erkennen (Tabelle 3) (Boehringer Ingelheim, 2013a).

Tabelle 3: Mittlere Nüchtern-Plasmaglukosewerte zu Baseline, zu den Titrationszeitpunkten und am Ende der Titrationsphase - FAS (LOCF, OC)

<table>
<tr><th>Zeitpunkt (Woche)</th><th>Empagliflozin 25 mg+Metformin (mg/dl)</th><th>Glimepirid+Metformin (mg/dl)</th></tr>
<tr><td>Baseline</td><td>150,00</td><td>149,82</td></tr>
</table></td><td>meter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6].

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (EuroQol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar.

Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mel-</td></tr>
</table>

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		litus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-

4	133,51	134,97
8	131,85	132,63
12	130,55	130,41
16	130,62	131,70

BI/Lilly sind der Auffassung, dass auch aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen HbA1c-Verläufe und der vergleichbaren NPG-Werte während der Titrationsphase in beiden Behandlungsarmen der Studie 1245.28 und des positiven EMA-Assessments zur vergleichbaren Wirksamkeit die Studie 1245.28 zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen ist.

2.5 Die Ergebnisse der Studie 1245.28 können zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden

Im Rahmen der direkten Vergleichsstudie 1245.28 bildet die Empagliflozin 25 mg Dosis die maximal zu erwartenden Verträglichkeitsrisiken sowie die höchste Effektivität der zugelassenen Empagliflozin-Dosierungen ab.

Nach Ansicht von BI/Lilly kann die 25 mg Dosierung im Einzelfall auch als Startdosis genutzt werden. Die Studie an sich wurde gemäß der deutschen Versorgungsrealität und unter Beachtung der entsprechenden Fachinformationen durchgeführt. Eine gemäß Leitlinien individualisierte Therapie der Patienten war in der Studie möglich. Deswegen sollte die Studie 1245.28 als bestverfügbare Evidenz bei der Entscheidung durch den G-BA berücksichtigt werden.

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unter-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird.
	3. Empagliflozin 25 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen Empagliflozin ist ein wirkungsvoller Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2-Inhibitor), der einen relevanten Stellenwert in der Therapie des Typ-2-Diabetes hat und einen medizinischen Bedarf deckt. Für die Kombination mit Metformin in der Zweifachtherapie liegt eine direkte Vergleichsstudie vor, welche die methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG erfüllt. Die Studienergebnisse zeigen für Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser wird im nachfolgenden anhand von drei Aspekten verdeutlicht: 1) Die Reduktion von Hypoglykämien ist patientenrelevant und unabhängig von der Blutzuckersenkung 2) Die blutzuckersenkende Wirksamkeit ist mindestens vergleichbar mit Saxagliptin, bei einer vergleichbaren Reduktion von Hypoglykämien 3) Empagliflozin hat einen positiven Einfluss auf Blutdruck und Gewicht **3.1 Die Reduktion von Hypoglykämien ist patientenrelevant und unabhängig von der Blutzuckersenkung**	Siehe Ausführungen Seite 69 ff. In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neben der Senkung des Blutzuckers ist die Vermeidung von Hypoglykämien bei einer Therapieentscheidung von großer Bedeutung. Hypoglykämien werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie z.B. Arrhythmien in Verbindung gebracht (Chow et al., 2014). Studien, wie z.B. die ADVANCE-Studie, weisen auf ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere mikro- und makrovaskuläre Ereignisse sowie kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetikern mit wiederholt auftretenden Hypoglykämien hin (Johnston et al., 2011, Zoungas et al., 2010). Die Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie führen zu einer Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Barnett et al., 2010, Marrett et al., 2009). Zudem begünstigen wiederholt auftretende Hypoglykämien das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (Whitmer et al., 2009). Aufgrund ihrer großen Bedeutung werden die Hypoglykämien auch bei den Zielen im deutschen Disease-Management-Programm (DMP) explizit hervorgehoben (IQWiG, 2011). Ihre Wichtigkeit spiegelt sich inzwischen auch in verschiedenen Entscheidungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von oralen Antidiabetika wider. In der Nutzenbewertung der Kombinationstherapie von Sitagliptin+Metformin stellte der G-BA fest: „*In der Gesamtbetrachtung liegt für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin (…) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (…) aufgrund der Ergebnisse zu den symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (…) [vor]*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a) Für die Wirkstoffkombination Saxagliptin+Metformin begründet der G-BA seine Entscheidung für einen geringen Zusatznutzen in der Zweifachtherapie folgendermaßen:	Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[11]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings

[11] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

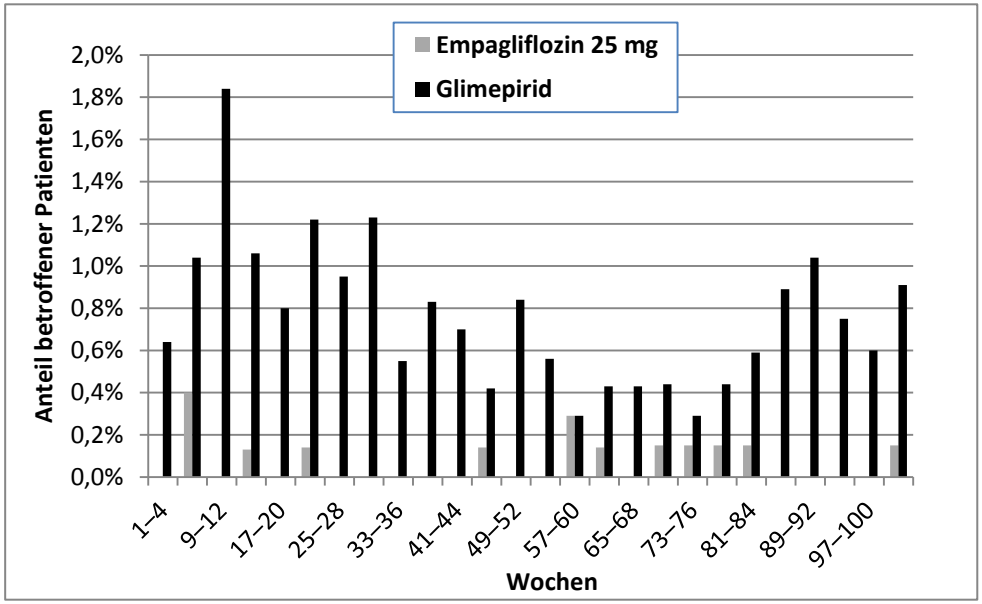
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„*Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (…) handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird.*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b) Somit wurde für die Zweifachtherapie dieser beiden Gliptine die Verringerung der Häufigkeit von (symptomatischen) Hypoglykämien als Zusatznutzen eingestuft. Die NVL äußert sich zum Thema Hypoglykämien folgendermaßen: „*Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld*“, weshalb deren Vermeidung große Bedeutung zukommt (Bundesärztekammer et al., 2013). BI hat im Modul 4B des Empagliflozin-Dossiers belegt, dass es unter Empagliflozin+Metformin zu signifikant weniger bestätigten und potenziell schwerwiegenden symptomatischen (Plasmaglukose (PG) <54 mg/dl) Hypoglykämien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Glimepirid+Metformin kommt. Insgesamt zeigt sich für Glimepirid+Metformin im Vergleich zu Empagliflozin+Metformin ein ca. 10-fach höheres Risiko für bestätigte und symptomatische (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien ab. Zudem traten unter Empagliflozin+Metformin im Gegensatz zu Glimepirid+Metformin keine schweren Hypoglykämien (definiert als Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen) auf. BI hat in seinem Dossier zur frühen Nutzenbewertung auch den zeitlichen Verlauf der bestätigten Hypoglykämien dargestellt, aus dem ersichtlich ist, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien unter Glimepirid+Metformin nicht auf die Titrationsphase beschränkt ist, sondern für den gesamten Studien-Zeitraum gilt, so dass auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung folgerte: „*die beiden Abbildungen* [gemeint sind HbA1c-Verlauf und Auftreten der Hypoglykämien] *legen nahe, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien unter Glimepirid nicht allein durch den Unterschied in der Blutzu-*	traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation.

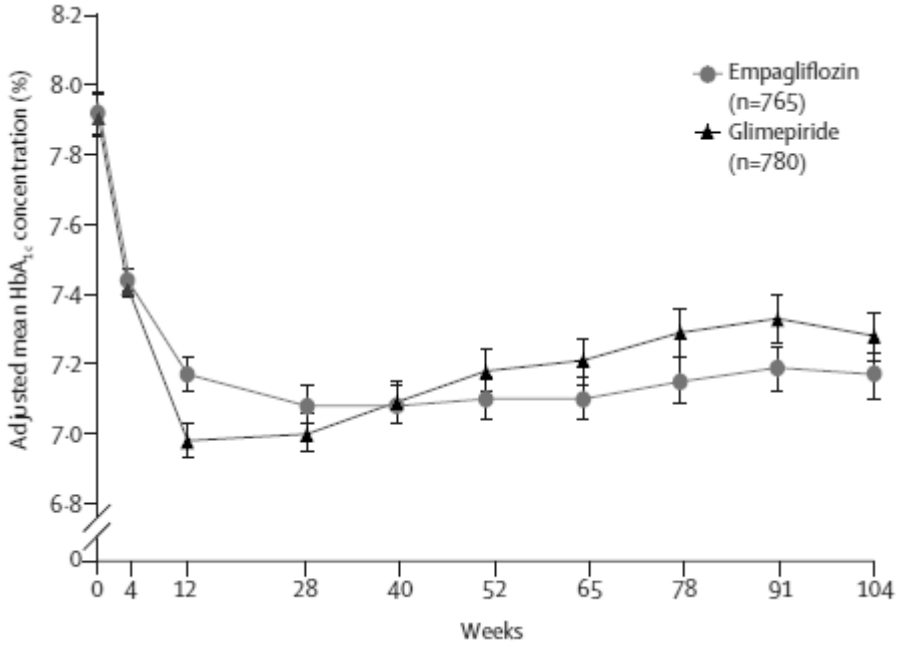
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ckersenkung erklärt werden kann.“ (IQWiG, 2014) Nachdem das IQWiG auf die fehlende Darstellung des zeitlichen Verlaufs der „*als valide und patientenrelevant zu betrachtende[n] Auswertung von symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)*“ in seiner Nutzenbewertung hingewiesen hat, führten BI/Lilly eine entsprechende Nachanalyse der Studie 1245.28 durch. In Abbildung 1 ist der zeitliche Verlauf der symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) für 4-wöchige Zeitabschnitte dargestellt. Es zeigt sich, dass unter Glimepirid+Metformin in allen 26 Zeitintervallen symptomatische Hypoglykämien auftreten. Bei Empagliflozin+Metformin traten hingegen nur in 11 von 26 Zeitintervallen symptomatische Hypoglykämien auf. Hinsichtlich der zeitlichen Verteilung zeigt sich weiterhin, dass die symptomatischen Hypoglykämien unter Glimepirid+Metformin nicht nur während der Titrationsphase, sondern auch in der Zeit zwischen Woche 17 und Woche 52 sowie zwischen Woche 85 und Woche 104 besonders häufig auftraten. Dies veranschaulicht, dass das deutlich gehäufte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im Glimepirid+Metformin-Arm nicht auf die anfängliche Titration zurückzuführen ist, sondern vielmehr auf die Behandlung mit Glimepirid+Metformin zurückgeht und diese selbst dann weit häufiger auftreten, wenn die HbA1c-Senkung im Glimepirid+Metformin-Arm (siehe Abbildung 2) geringer ist als im Empagliflozin+Metformin-Arm.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 1**: Inzidenz bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) bei Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin	

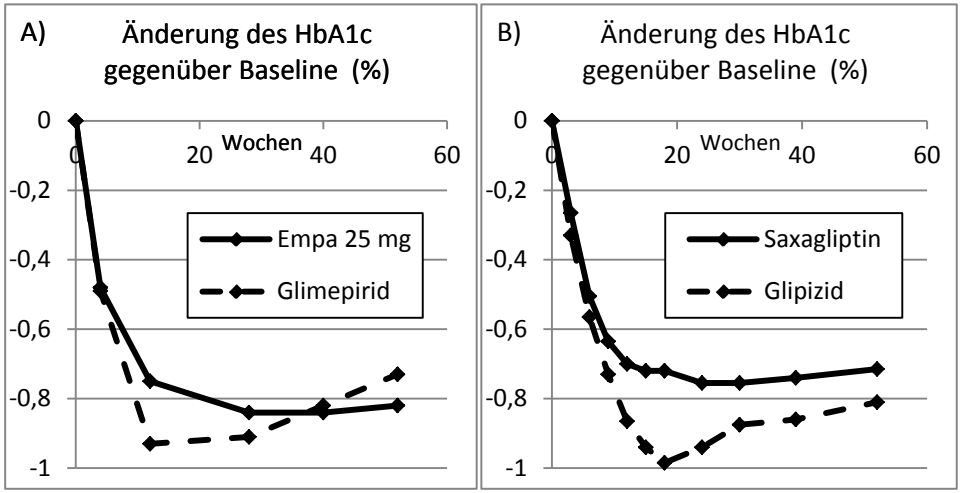
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 2**: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie 1245.28 (ANCOVA, LOCF) Diese Ergebnisse bestätigen, dass nicht nur die im Dossier detailliert dargestellten bestätigten Hypoglykämien, sondern auch die symptomatischen (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien unter Empagliflozin+Metformin deutlich seltener auftreten als unter Glimepirid+Metformin und dass diese Unterschiede nicht durch die Blutzucker-Senkung erklärt werden können. Aufgrund des Unterschieds im Auftreten der teils als nicht schwerwiegende Nebenwirkung einzustufenden bestätigten Hypoglykämien und der teils als potenziell	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwiegende Nebenwirkung einzustufenden symptomatischen (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien sowie der sehr starken Ausprägung dieses Unterschieds wird für die Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. **3.2 Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin ist mindestens vergleichbar mit Saxagliptin, bei einer vergleichbaren Reduktion von Hypoglykämien** Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der NPG-gesteuerten Titration von Glimepirid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzucker-Senkung gegenüber der festen Empagliflozin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen, insbesondere während der Glimepirid-Titrationsphase, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen der Studie 1245.28 ähnlich. Es tritt eine rasche und vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts in den ersten 4 Wochen auf. Darauf folgt in der Glimepirid-Gruppe eine etwas stärkere Absenkung zwischen Woche 4 und 20, wobei die maximale Differenz zwischen Empagliflozin und Glimepirid zu Woche 12 ca. 0,17% beträgt. Ab Woche 12 gleichen sich jedoch die Verläufe beider Behandlungsarme wieder an und die Kurven von Empagliflozin 25 mg und Glimepirid schneiden sich zu Woche 40. Zu Woche 52 ist eine Differenz von -0,08% (95%-KI [-0,17; 0,00]) zugunsten von Empagliflozin und nach Woche 104 eine statistisch signifikante Überlegenheit von -0,11% (95%-KI [-0,21; -0,01]) zugunsten von Empagliflozin vorhanden (Abbildung 2). In den jeweiligen frühen Nutzenbewertungen von Sitagliptin und Saxagliptin wurde bei ähnlichen Unterschieden in der frühen Behandlungsphase vom G-BA insge-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	samt die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit akzeptiert und die Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). In den nachfolgenden Abbildungen ist der HbA1c-Kurvenverlauf der direkten Vergleichsstudie von Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1-4 mg (Abbildung 3A) sowie von Saxagliptin 5 mg vs. Glipizid 5-20 mg (Abbildung 3B) in der Zweifachtherapie mit Metformin dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerte auf 0 normiert dargestellt (Göke B et al., 2010, Ridderstrale et al., 2014b).  **Abbildung 3**: HbA1c-Verläufe von Empagliflozin vs. Glimepirid (A) und Saxagliptin vs. Glipizid (B) in der Zweifachtherapie mit Metformin[10].	

[10] Als Limitation ist zu beachten, dass es sich bei der Darstellung der Empagliflozin-Studiendaten um die mixed model repeated measures, observed cases-Population handelt, während bei der Saxagliptin-Studie die Population des per-protocol-Analysesets dargestellt ist.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Modifiziert nach (Göke B et al., 2010, Ridderstrale et al., 2014b) BI/Lilly sind der Auffassung, dass aufgrund der dargestellten HbA1c-Verläufe in beiden Behandlungsarmen der Studie 1245.28 diese – auch im Vergleich zu anderen bereits bewerteten oralen Antidiabetika - zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Werden in diesem Kontext die Hypoglykämien aus beiden Verfahren miteinander verglichen, bestätigt sich der zuvor postulierte Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien gegenüber der ZVT Glimepirid. Bei dieser Betrachtung ist allerdings zu beachten, dass die Hypoglykämie-Definition aus der Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und aus der Studie D1680C00001 (Saxagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) voneinander abweichen. Vergleichbar sind „symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl“ nach 52 bzw. 104 Wochen in Studie 1245.28 und „bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <50 mg/dl)“ nach 52 Wochen in Studie D1680C00001. Die Effekte sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Empagliflozin bzw. Saxagliptin und in der Größenordnung vergleichbar (Tabelle 4). **Tabelle 4**: Symptomatische Hypoglykämien mit PG <50 (Saxagliptin) bzw. PG <54 mg/dl (Empagliflozin) [table below]	

	n / N	OR 95 %-KI	Quelle
Saxagliptin+Met. vs. Glipizid+Met. (52 Wo.)	1 / 359 vs. 36 / 359	0,14 [0,07; 0,26]	(Göke B et al., 2010, IQWiG, 2013b)
Empa 25 mg+Met. vs. Glimepirid+Met. (52	2 / 765 vs. 49 / 780	0,04 [0,01; 0,16]	M4B, S. 331 (Boehringer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Wo.)			Ingelheim, 2014c)
Empa 25 mg+Met. vs. Glimepirid+Met. (104 Wo.)	5 / 765 vs. 63 / 780	0,08 [0,03; 0,19]	M4B, S.138 (Boehringer Ingelheim, 2014c)

Die HbA1c-Verläufe von Empagliflozin+Metformin und Saxagliptin+Metformin werden von BI/Lilly als vergleichbar angesehen und erlauben eine detaillierte Betrachtung weiterer Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter.

3.3 Empagliflozin hat einen positiven Einfluss auf Körpergewicht und Blutdruck

Die NVL führt unter den spezifischen Therapiezielen für Typ-2-Diabetiker auch die Reduktion des Körpergewichts und des Blutdrucks an. Dabei werden Zielwerte für die Gewichtsreduktion von etwa 5 % (bei einem body mass index [BMI] von 27 bis 35 kg/m^2) oder > 10 % (bei BMI > 35 kg/m^2) und für den Blutdruck von < 140 mmHg (systolischer Blutdruck, SBP) und 80 mmHg (diastolischer Blutdruck, DBP) angegeben.

BI/Lilly sind der Auffassung, dass es sich bei beiden Endpunkten um für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte handelt, die bei der Bewertung durch den G-BA berücksichtigt werden sollten.

3.3.1 Körpergewicht

Die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wie auch die NVL weisen auf die Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin (AkDÄ, 2009, Bundesärztekammer et al., 2013, Matthaei et al., 2009)

In den Therapieempfehlungen der AKdÄ wird die Vermeidung der Gewichtszunahme als Maßnahme zur Prävention makrovaskulärer Erkrankungen aufgeführt,

Es wurde in der Studie 1245.28 eine Gewichtsreduktion von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Gewichtsneutralität als günstige Eigenschaft und eine Gewichtszunahme neben Hypoglykämien als unerwünschte Wirkung bezeichnet (AkDÄ, 2009). Auch in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG wird eine Gewichtsneutralität oder -abnahme als Vorteil und eine Gewichtszunahme als Nachteil der Diabetes-Therapien beschrieben. Weiter wird ausgeführt, dass eine Blutzuckerzielwert-nahe Einstellung nur dann angestrebt werden soll, wenn sie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht (Matthaei et al., 2009). In den Praxisempfehlungen der DDG wird die Erreichung eines HbA1c-Ziels <6,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme als primäres Therapieziel aufgeführt und ausgeführt, dass bei Übergewicht, das bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten vorliegt, eine Gewichtsreduktion anzustreben ist (Matthaei et al., 2011). In der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes wird eine Gewichtszunahme als Schaden dargestellt und eine Gewichtszunahme als häufige unerwünschte Nebenwirkung bezeichnet. Darüber hinaus wird darin eine Gewichtsreduktion >5% (bei Patienten mit einem BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) als Therapieziel zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen (Bundesärztekammer et al., 2013). Nach Auffassung von BI/Lilly sind eine Körpergewichtszunahme als unerwünschte Nebenwirkung und eine Beibehaltung oder gar Reduktion des Körpergewichts in Hinblick auf die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern patientenrelevant und deswegen für die Nutzenbewertung von Empagliflozin zu berücksichtigen. Wie aus der in Tabelle 13 des IQWiG-Berichts (Anhang A) für „*Ergänzender Endpunkt Körpergewicht*“ gezeigten absoluten Änderung des Körpergewichts nach zweijähriger Behandlung ersichtlich ist, betrug die mittlere Gewichtsänderung bei Patienten unter Empagliflozin+Metformin -4,46 kg im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (IQWiG, 2014). Auch die im Frühbewertungsdossier dargestellte Auswertung der Daten der Studie 1245.28 hinsichtlich des Erreichens der in der NVL vorgegebenen Gewichtsreduktionen zeigt, dass mit 22,5% in der Empagliflozin+Metformin-Gruppe fast 10-mal so viele Patienten die Zielwerte erreichten wie in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (2,4%) (Boehringer Ingelheim, 2014c).	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem ist hervorzuheben, dass dieser Gewichtsverlust mehrheitlich auf eine Abnahme des subkutanen und viszeralen Fetts zurückzuführen ist (Ridderstrale et al., 2014b). Dies ist auch deshalb als positiv zu werten, weil das viszerale Fettgewebe als Syntheseort von Verbindungen angesehen wird, die die Wirkung des Insulin herabsetzen (Kellerer, 2001, Tchernof and Despres, 2013). Damit ergibt sich ein relevanter Vorteil in diesem patientenrelevanten Endpunkt der Gewichtskontrolle für Empagliflozin im Vergleich zur ZVT, woraus aus Sicht von BI/Lilly ein Zusatznutzen ableitbar ist. **3.3.2 Blutdruck** Bluthochdruck stellt die häufigste Komorbidität bei Typ-2-Diabetikern dar und ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Mikroangiopathie (Adler A.I. et al., 2000, Bundesärztekammer et al., 2013, Klein R., 1989, Turner R.C., 1998). Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (Adler A.I. et al., 2000) und Retinopathie (Adler A.I. et al., 2000, Klein R., 1989, Turner R.C., 1998) gezeigt werden. Als Zielgröße für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus wird in der NVL für den Blutdruck ein systolischer Wert von <140 mmHg und ein diastolischer Wert von 80 mmHg angegeben (Bundesärztekammer et al. 2013). In Deutschland ist ein großer Teil der Typ-2-Diabetiker schlecht eingestellt, 45% der Patienten erreichen diese Zielwerte nicht (Merker et al., 2011). Wie in Tabelle 5 gezeigt, erreichen bei 2-jähriger Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin annähernd doppelt so viele Patienten diese Blutdruck-Zielwerte als unter der ZVT Glimepirid+Metformin (22,4% vs. 11,3%). Auch bei Zugrundelegung der Zielwerte (<140/<85 mmHg) der gemeinsamen Leitlinie der Europäischen Gesellschaften für Hypertension (ESH) und Kardiologie (ESC) (Mancia G., 2013) haben unter der ZVT Glimepirid ungefähr doppelt so viele Patienten diese Zielwerte auch nach 2 Jahren noch nicht erreicht wie unter Empagliflozin.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 5: Responder-Rate hinsichtlich der Erreichung des Blutdruck-Zielwerts gemäß der NVL und der Europäischen Gesellschaft für Hypertension sowie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie **Responder-Kriterium (SBP/DBP)** | **Empagliflozin 25 mg+ Metformin** | **Glimepirid+Metformin** Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline, N | Patienten mit kontrolliertem Blutdruck nach 104 Wochen, n (%) | Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline, N | Patienten mit kontrolliertem Blutdruck nach 104 Wochen, n (%) **<140/<80 mmHg*** | 433 | 97 (22,4) | 453 | 51 (11,3) **<140/<85 mmHg**** | 323 | 92 (28,5) | 328 | 46 (14,0) DBP = diastolischer Blutdruck, SBP = systolischer Blutdruck * Nationale VersorgungsLeitlinie ** Leitlinie der ESH/ESC (Mancia G., 2013) Dies belegt, dass es unter Empagliflozin zu einer nennenswerten Verbesserung bei dem bei Typ-2-Diabetikern häufig vorhandenen Bluthochdruck kommt, wodurch sich auch diesbezüglich ein Zusatznutzen von Empagliflozin ergibt. Dadurch, dass Empagliflozin neben der Blutzuckerkontrolle und einer Reduktion von Hypoglykämien zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren Körpergewicht und Blutdruck führt, erfüllt es einen durch bislang etablierte Antidiabetika nicht gedeckten therapeutischen Bedarf.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

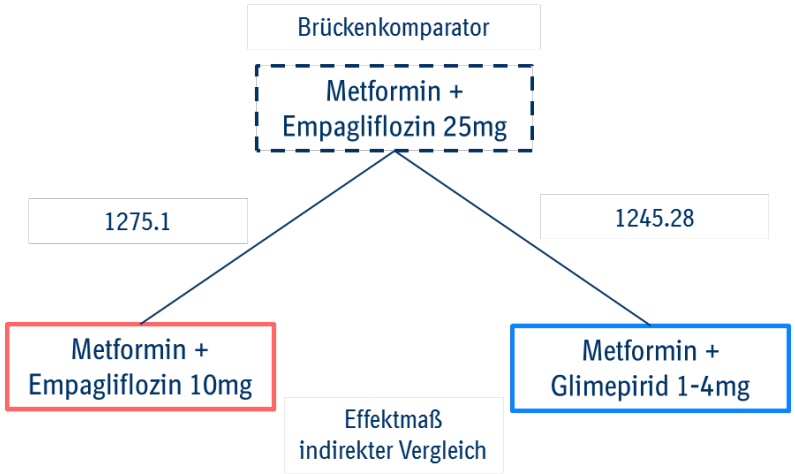
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Die indirekten Vergleiche sind gemäß den internationalen Standards durchgeführt worden und können daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden Die klinische Entwicklung der Phase III von Empagliflozin wurde im Jahr 2010 begonnen. In diesem Studienprogramm wurde die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin mit einer Dosierung von 25 mg vs. Glimepirid+Metformin geplant, da diese Dosierung bei Phase-II-Studien als gut wirksame Dosierung mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil identifiziert wurde. Ende 2012 wurde die Zulassung für Empagliflozin in der Dosierung 25 mg bei der EMA und der FDA beantragt. Im Laufe des Jahres 2013 wurden im Rahmen der Behördeninteraktionen zusätzliche Analysen für Empagliflozin durchgeführt und es wurden neue Erkenntnisse anderer Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren bekannt. Aufgrund der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin 10 mg bei geringerer Substanz-Exposition – Empagliflozin 10 mg ist geringfügig schwächer wirksam als Empagliflozin 25 mg bei vergleichbarer Sicherheit beider Dosierungen – wurde daher entschieden, dass auch die 10 mg Dosierung den Patienten zur Verfügung gestellt werden soll. Beide Dosierungen von Empagliflozin wurden wegen ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von den europäischen und amerikanischen Behörden Mitte 2014 zugelassen. Diese regulatorische Entscheidung erweitert für behandelnde Ärzte und Patienten den therapeutischen Entscheidungsspielraum, in dem zwischen zwei wirksamen und sicheren Dosierungen gewählt werden kann. Für die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert hieraus jedoch eine gewisse Unsicherheit, da für Empagliflozin 10 mg keine direkt vergleichende Studie zu Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin vorliegt. Hieran zeigt sich eine Herausforderung durch das AMNOG: Die Zulassung basiert auf Studien, die Jahre zuvor geplant wurden, und bildet im Anschluss wiederum die Grundlage für die Bewertung einzelner Studien aus einem umfassenden Studienprogramm durch den G-BA. Um diese Unsicherheit zu adressieren und quantifizieren, wurden mit dem Frühbewertungsdossier sowie der hier vorliegenden Stellungnahme mehrere indirekte Vergleiche vorge-	**Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legt. Dies steht explizit im Einklang mit dem rechtlichen Rahmen der frühen Nutzenbewertung, in dem es heißt: • „*Für die erstmalige Bewertung nach §35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen.*“ (AM-NutzenV, §5 Abs. 3) • „*Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.*“ Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher (Bucher et al., 1997) basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit (Bender et al., 2012) ist gegeben. Für alle im Dossier dargestellten Analysen konnten jeweils die Rohdaten verwendet werden. Während bei anderen Nutzenbewertungsdossiers für indirekte Vergleiche häufig auf Publikationen mit unterschiedlichen Studien- bzw. Endpunktdefinitionen zurückgegriffen werden musste, in denen zudem meist nicht alle Endpunkte bzw. statistischen Kenngrößen dargestellt werden, wurde für das Empagliflozin-Dossier eine konsistente Ableitung aller Parameter durchgeführt. Alle Studiendokumente und Patientendaten waren verfügbar und somit konnten auch die Ähnlichkeitsannahmen im Detail überprüft werden. Der zur Berechnung verwendete adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher (Bucher et al., 1997) entspricht den internationalen Standards und wird auch vom IQWiG akzeptiert (IQWiG, 2013a). Aufgrund dieser Datenlage und Analysemethodik ergibt sich, dass für die Fragestellung B1: Zweifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg+Metformin relevante Daten vorliegen.	**Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[12] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt.

[12] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4.1. Der indirekte Vergleich I basiert auf einem vollständigen Studienpool und kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden Der indirekte Vergleich I wurde mit den beiden Studien 1245.28 und 1275.1 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin durchgeführt (Abbildung 4).  	**Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[13] handelt es sich um eine dreiarmige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

[13] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 4: Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1 Die Extensionsstudie 1245.31 war die geplante Anschluss-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin+ Sulfonylharnstoff) und wurde im Frühbewertungsdossier begründet ausgeschlossen. Patienten, welche die entsprechenden 24-wöchentlichen Hauptstudien vollständig durchlaufen hatten, konnten nach erneuter schriftlicher Einwilligung unter der ursprünglich randomisierten doppelblinden Behandlung weitergeführt werden, bis der letzte in die Extension-Studie eingeschlossene Patient insgesamt 76 (=24+52) Wochen behandelt worden war; eine 4-wöchige Nachbeobachtungsperiode schloss sich an. BI hat die Eignung dieser Studien bei der Erstellung des Dossiers geprüft. Aufgrund der nur 24-wöchigen Studiendauer der Studie 1245.23 bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich allerdings nicht berücksichtigt. Diese Entscheidung wurde durch einen nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffekt in er Studie 1245.31 gestützt. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7% (Placebo), 79,7% (10 mg Empagliflozin) bzw. 71,4% (25 mg Empagliflozin). Die gesamte durchschnittliche Studienmedikationsdauer betrug 488 (Placebo), 574 (10 mg Empagliflozin) bzw. 525 (25 mg Empagliflozin) Tage. Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie 1245.23 wurden darüber hinaus im Dossier als Nachweis des Nutzens dargestellt. Sie erlauben zudem die Abschätzung der Effektunterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg. Von daher sind alle relevanten Studien im Frühbewertungsdossier transpa-	Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[14] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unter-

[14] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rent dargestellt worden. **4.2. Der Indirekte Vergleich I zeigt einen Zusatznutzen für Empagliflozin 10 mg und bestätigt die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich** Nachfolgend werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs I (Studien 1275.1 und 1245.28), welcher bereits im Dossier dargestellt wurde, aus Gründen der Übersichtlichkeit nochmals präsentiert (Tabelle 6). **Tabelle 6**: Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studie 1275.1 und 1245.28 für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (52 Wochen) („Indirekter Vergleich I“)	schied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen

Endpunkt	**OR[1] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
HbA1c-Änderung			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	MWD: -0,11 [-0,34; 0,12]
Responderanalyse HbA_{1c}			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	-0,01 [-0,13; 0,12]
Gewichtsreduktion Resp.-Rate*			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	30,43 [12,25; 75,57]	20,32 [9,15; 45,14]	0,34 [0,22; 0,45]
Blutdrucksenkung Resp.-Rate**			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,33 [0,72; 2,48]	1,22 [0,88; 1,69]	0,07 [-0,09; 0,22]
MACE-3-Ereignisse			

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht.

Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	0,01 [0,00; 0,03]
Gesamtrate UE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,67 [0,38; 1,18]	0,90 [0,77; 1,06]	-0,08 [-0,19; 0,04]
SUE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,85 [0,28; 2,57]	0,85 [0,30; 2,42]	0,00 [-0,06; 0,06]
Harnwegsinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,07 [0,49; 2,37]	1,07 [0,53; 2,16]	0,00 [-0,08; 0,08]
Studienabbrüche aufgrund UE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	4,03 [1,07; 15,21]	3,81 [1,06; 13,67]	0,05 [0,00; 0,11]
Genitalinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	6,00 [2,09; 17,24]	5,57 [2,07; 14,98]	0,07 [0,00; 0,14]
Bestätigte Hypoglykämien			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,02 [0,00; 0,14]	0,03 [0,01; 0,17]	-0,21 [-0,26; -0,17]
Bestätigte Hypoglykämien (Woche 16-52)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	-0,14 [-0,17; -0,11]
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	-0,06 [-0,08; -0,04]

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, KI: Konfidenzintervall, MACE: Major adverse cardiovascular events; MWD: Mittelwertdifferenz, n.k.: nicht kalkulierbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

[1] Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA_{1c}.

* Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	>10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*) ** Systolischer (SBP) / diastolischer (DBP) Blutdruck <140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrollierten Blutdruck zu Baseline **4.3. Der indirekte Vergleich III (über denselben Brückenkomparator wie im indirekten Vergleich I) bestätigt den zuvor gezeigten Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg** **Indirekter Vergleich der Studien 1275.1 + 1245.23/1245.31 und 1245.28** Aufgrund des Hinweises in der Nutzenbewertung des IQWiG wurden für die hier vorliegende Stellungnahme – auch trotz der zuvor getätigten Aussagen - zusätzlich die 52-Wochendaten der Studie 1245.23/.31 abgeleitet und für den indirekten Vergleich III (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) für Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid berücksichtigt. Bevor die Ergebnisse des neu berechneten indirekten Vergleichs bzw. des indirekten Vergleichs auf Basis gepoolter Daten dargestellt werden, folgt zunächst eine kurze Zusammenfassung des direkten Vergleichs Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.23/1245.31. Für die Studie 1245.23/.31 zeigte sich nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg bezüglich der HbA1c-Veränderung, des Anteils der Patienten mit Gewichtsreduktion (>5% für BMI >27 - <35 kg/m² bei baseline bzw. >10% für BMI ≥35 kg/m²), der Blutdruck Responder-Rate (SBP/DBP <130/80 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu baseline), bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), bestätigter sowie symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien, Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) war dagegen signifikant höher für Empagliflozin 10 mg (75,1% vs. 64,0% für Empagliflozin 25 mg), was jedoch als Zufallsbefund bewertet wird, da sich dieser bei anderen studienspezifischen bzw. studienübergreifenden Analysen nicht bestätigte.	**Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Indirekter Vergleich der Studien 1245.23/.31 und 1245.28</u> Der zusätzlich anhand der Studien 1245.23/.31 und 1245.28 durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich (IMS Health, 2014b) nach Bucher ergab folgende Ergebnisse für den Vergleich Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin (Tabelle 7): Nicht signifikant unterschiedlich waren die HbA1c-Veränderung, die Gesamtrate UE, SUE und die Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen. Signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichtsreduktion, der Blutdruck Responder-Rate und bestätigter Hypoglykämien. Bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl war lediglich die absolute Risikodifferenz signifikant unterschiedlich. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. **Tabelle 7**: Ergebnisse des indirekten Vergleichs III (Vergleich der Studien 1245.23/.31 und 1245.28 für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (52 Wochen))	Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Endpunkt	**OR[1] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
HbA1c-Änderung			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	MWD: 0,02 [-0,14; 0,18]
Gewichtsreduktion Resp.-Rate*			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	15,77 [6,41; 38,82]	12,20 [5,70; 26,13]	0,22 [0,09; 0,36]
Blutdrucksenkung Resp.-Rate**			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	2,72 [1,39; 5,34]	2,32 [1,34; 3,99]	0,13 [0,03; 0,24]
Gesamtrate UE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,41 [0,87; 2,28]	1,13 [0,98; 1,29]	0,08 [-0,02; 0,18]
SUE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,98 [0,82; 4,82]	1,89 [0,82; 4,35]	0,04 [-0,01; 0,10]
Harnwegsinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,59 [0,76; 3,34]	1,53 [0,78; 2,99]	0,04 [-0,02; 0,10]
Genitalinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	7,52 [2,80; 20,17]	6,86 [2,69; 17,54]	0,09 [0,03; 0,14]
Bestätigte Hypoglykämien			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,07 [0,02; 0,25]	0,09 [0,03; 0,29]	-0,19 [-0,23;-0,15]
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,08 [0,00; 1,27]	0,08 [0,01; 1,32]	-0,06 [-0,08;-0,03]

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, ; n.k.: nicht kalkulierbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

1: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA_{1c}.

* Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

** Systolischer (SBP)/diastolischer (DBP) Blutdruck <130/80 mmHg bei Patienten mit unkontrollierten Blutdruck zu Baseline

Quelle: (IMS Health, 2014b)

Indirekter Vergleich der gepoolten Daten der Studien 1275.1 +

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1245.23/1245.31 mit Studie 1245.28 Zusätzlich wurde auch ein indirekter Vergleich mit den gepoolten 52-Wochen-Daten der Studien 1275.1 und 1245.23/.31 durchgeführt. Dazu wurden zunächst für jeden Endpunkt die Ergebnisse des bisherigen indirekten Vergleichs I (1275.1 und 1245.28) mit den entsprechenden Ergebnissen des zusätzlichen indirekten Vergleichs (1245.23/ 1245.31 und 1245.28) auf Heterogenität geprüft. Die Ergebnisse waren heterogen für den Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion (p=0,15) und die Gesamtrate der UE (p=0,03). Um dennoch einen Eindruck über die gepoolten Effekte zu gewinnen, wurden auch die Daten dieser Endpunkte gepoolt. Der indirekte Vergleich mit gepoolten Daten der Studien 1275.1 + 1245.23/1245.31 (IMS Health, 2014c) nach Bucher ergab folgende Ergebnisse für Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin (Tabelle 8): Nicht signifikant unterschiedlich waren die HbA1c-Veränderung, der Anteil der Patienten mit SUE und die Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen. Signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigten sich bezüglich der Blutdruck Responder-Rate sowie bestätigter Hypoglykämien. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Die trotz der Heterogenität berechneten gepoolten Analysen für Gewichtsreduktion Responder-Rate und Gesamtrate UE bestätigen die bisherigen Schlussfolgerungen des Dossiers. Bezüglich der Gewichtsreduktion ist der gepoolte Effekt in der gleichen Größenordnung wie für alle separaten indirekten Vergleiche und belegt einen klaren Vorteil für Empagliflozin 10 mg, der nicht durch Heterogenitätsüberlegungen relevant relativiert werden kann. Auch die gepoolte Analyse der unerwünschten Ereignisse bestätigt die Ergebnisse der im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche. Sowohl der neu erstellte separate indirekte Vergleich der Studien 1245.23/.31 und 1245.28 als auch der gepoolte indirekte Vergleich mit den Studien1275.1 +	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1245.23/1245.31 und 1245.28 bestätigen also die bisherigen Ergebnisse des indirekten Vergleichs I. Insgesamt zeigt sich somit der Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichtsreduktion, der Blutdruck Responder-Rate, bestätigter und symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen ist unter Empagliflozin 10 mg+Metformin höher als unter Glimepirid+Metformin.	

Tabelle 8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit gepoolten Daten der Studien 1275.1+1245.23/.31 und 1245.28 für Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Glimepirid+Metformin (52 Wochen)

Endpunkt	**OR[1] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
HbA1c-Änderung			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	MWD: -0,03 [-0,19; 0,13]
Gewichtsreduktion Resp.-Rate*			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	21,87 [10,06; 47,56]	15,57 [7,77; 31,22]	0,28 [0,19; 0,37]
Blutdrucksenkung Resp.-Rate**			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	2,80 [1,59; 4,95]	2,37 [1,49; 3,79]	0,14 [0,05; 0,22]
Gesamtrate UE****			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,99 [0,66; 1,48]	1,01 [0,90; 1,13]	0,01 [-0,07; 0,08]
SUE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,39 [0,67; 2,88]	1,35 [0,68; 2,67]	0,03 [-0,02; 0,07]
Harnwegsinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,33 [0,74; 2,42]	1,29 [0,76; 2,20]	0,02 [-0,03; 0,07]
Genitalinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	6,81 [2,93; 15,81]	6,21 [2,78; 13,86]	0,08 [0,03; 0,12]
Bestätigte Hypoglykämien			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,05 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,17]	-0,20 [-0,24;-0,16]
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	Nicht kalkuliert, da keine Ereignisse in Studie 1275.1		

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, ; n.k.: nicht kalkulierbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

1: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA_{1c}.

* Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

** Berechnungen trotz Hinweises auf Heterogenität (Heterogenitätstest: p=0.15)

*** Systolischer (SBP)/diastolischer (DBP) Blutdruck <130/80 mmHg bei Patienten mit unkontrollierten Blutdruck zu Baseline

**** Berechnungen trotz Heterogenität (Heterogenitätstest: p=0.03)

Quelle: (IMS Health, 2014c)

4.4. Begründung für die Verwendung der Studie 1218.20 mit dem Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zur Darstellung des Zusatznutzens

BI/Lilly sind der Auffassung, dass die Studie 1218.20 zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg im indirekten Vergleich II geeignet ist.

Die im Prüfplan vorgesehenen und im Rahmen der Studie unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse des Patienten umgesetzten Titrationsschritte stehen im Einklang mit der FI von Glimepirid. Der NPG-Zielwert von ≤110 mg/dl liegt im mittleren Bereich der Leitlinienempfehlungen (Bundesärztekammer et al., 2013).

Die Interpretation aus der Nutzenbewertung des IQWiG:

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„*In der Studie 1218.20 kamen wegen der einseitigen Blutglukose-Zielwertvorgabe im Glimepiridarm unterschiedliche Therapieregime zur Anwendung. Offenbar wurden dadurch erhebliche Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen induziert. Die beobachteten Effekte könnten allein auf die unterschiedlichen Therapieregime zurückzuführen sein.*“ (IQWiG Nutzenbewertung Empa) ist nicht nachvollziehbar. Laut FI muss Glimepirid titriert werden, Linagliptin dagegen ist nur in der 5 mg Dosis zugelassen. Von daher kann im Rahmen einer klinischen Studie entweder keine oder alternativ nur eine „einseitige“ „NPG-Zielwertvorgabe untersucht werden. Ohne Zielwertvorgabe wäre die beobachtete NPG-Senkung von Glimepirid und somit der primäre Endpunkt (HbA1c-Veränderung nach 104 Wochen) nur sehr eingeschränkt verallgemeinerungsfähig gewesen. Ob bzw. in welchem Ausmaß die beobachteten Unterschiede in der Blutzuckersenkung durch das Leitlinien-konforme Anstreben eines NPG-Zielwerts induziert sein könnten und wie ähnlich die HbA1c-Verläufe sein müssten, um als vergleichbar zu gelten, ist zumindest strittig. Unabhängig davon, ob man die beobachteten HbA1c-Unterschiede als „erheblich“ oder innerhalb der klinischen Praxis als „vergleichbar“ einschätzt und unabhängig davon, ob man annimmt, diese wären fast vollständig oder zumindest teilweise auf die NPG-Zielwertvorgaben zurückzuführen, entspricht es nicht den Standards der evidenzbasierten Medizin, lediglich zu folgern, „dass die Studie nicht für eine Bewertung geeignet ist“ und mit dieser Argumentation alle weiteren Ergebnisse und Erkenntnisse unberücksichtigt zu lassen. Vielmehr gilt es zu versuchen, abzuschätzen, ob bzw. in welchem Maße sich dieser Designaspekt auf Unterschiede bzgl. anderer Therapieeffekte (z.B. Hypoglykämien) ausgewirkt haben könnte. Die in der Studie 1218.20 beobachteten relativen Risiken (RR) für Hypoglykämien (gesamt) betragen RR= 0,21 (95% KI: [0,16; 0,27]; p<0,0001) bzw. für schwere/schwerwiegende Hypoglykämien RR= 0,08 (95% KI: [0,01; 0,64]; p=0,0022). Diese positiven Effekte liegen selbst unter Berücksichtigung einer zu Ungunsten von Linagliptin angenommenen Unsicherheit des Effektes sehr weit von 1 entfernt (1,0 entspricht kein Unterschied der Risiken). Auch unter der nicht verifizierbaren	Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Annahme einer starken Abhängigkeit von HbA1c- bzw. NPG-Zielwerten verbleibt immer noch ein klinisch relevanter Effekt. Dies wurde durch verschiedenste Sensitivitätsanalysen (u.a. nach HbA1c, Glimepiriddosis, Zeitverlauf der Hypoglykämien) bestätigt. Insgesamt bleibt für Linagliptin – wie für andere DPP4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen – ein nicht durch das Studiendesign erklärbarer, klinisch relevanter Effekt bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien (unabhängig von der exakten Hypoglykämie-Definition oder der betrachteten Subgruppe). Für den indirekten Vergleich II im Rahmen des Empagliflozin-Dossiers dient Linagliptin als Brückenkomparator. Selbst wenn man den Zusatznutzen von Linagliptin nicht anerkennt, kann man dennoch die Linagliptin-adjustierten Ergebnisse der Empagliflozin 10 mg Dosierung (aus Studie 1275.1) mit den Linagliptin-adjustierten Ergebnissen von Glimepirid (aus Studie 1218.20) vergleichen: Die Behandlungseffekte von Empagliflozin und Glimepirid, jeweils gegenüber Linagliptin, sind gleichgerichtet (stärkere HbA1c-Senkung) und vergleichbar. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin sollte die bestverfügbare Evidenz und damit auch die Studie 1218.20 mit dem Brückenkomparator Linagliptin 5 mg für einen indirekten Vergleich herangezogen und in Kontext zur Evidenz aus direktem Vergleich und weiteren indirekten Vergleichen gesetzt werden. Durch die separate Darstellung der indirekten Vergleiche im Dossier können mögliche Implikationen durch das Design je nach Endpunkt auch qualitativ beurteilt werden; bei einem vermuteten Bias und geringen oder nicht konsistenten Effekten kann der entsprechende Vergleich inhaltlich herabgestuft oder gar nicht bewertet werden.. Die im Dossier und in der Stellungnahme präsentierten indirekten Vergleiche sind untereinander konsistent sowie konsistent mit den Ergebnissen aus dem direkten Vergleich in der Studie 1245.28. Sie belegen einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.	
	5. Empagliflozin 10 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen	**Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indi-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher (Bucher et al., 1997) basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit (Bender et al., 2012) ist gegeben. Die Analysen erfolgten zudem auf der Basis individueller Patienten-Daten. Insgesamt liegt mit dem Frühbewertungsdossier sowie der Stellungnahme ein vollständiger Datenpool an indirekten Vergleichen vor, der auch die Konsistenzannahme (Bender et al., 2012) erfüllt, indem die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte weitgehend konsistent untereinander sowie zu den Ergebnissen aus der direkt vergleichenden Studie sind. Die Ergebnisse aus dem mit dieser Stellungnahme vorgelegten neuen indirekten Vergleich zwischen den Studien 1245.23/31 und 1245.28 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin bestätigen die Ergebnisse aus dem im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich I zwischen den Studien 1275.1 und 1245.28 (ebenfalls über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin) genauso wie die neu vorgelegte gepoolte Analyse der beiden zuvor genannten indirekten Vergleiche. Es zeigt sich, dass Empagliflozin 10 mg und Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin hinsichtlich der HbA1c-Veränderung, Gesamtrate der UE, SUE und dem Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen vergleichbar sind. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichts- und Blutdruckreduktion sowie bestätigter bzw. symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien. Insgesamt kann basierend auf den vorliegenden Daten für die Zweifachtherapie Empagliflozin 10mg+Metformin ebenfalls ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet werden.	rekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1**

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[15] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt.

[15] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie 1245.23/.31 Bei der Studie 1245.23/.31[16] handelt es sich um eine dreiarmige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen

[16] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[17] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergeb-

[17] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherhei-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.
	6. Empagliflozin ist eine sichere und gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus	<u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Die in der Studie 1245.28 aufgetretenen SUE führten meist nicht zum Studienabbruch. Ein Muster hinsichtlich der Häufung bestimmter Ereignisse konnte nicht festgestellt werden. Eine höhere Zahl von SUE unter Empagliflozin wurde nur im direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit der ZVT Glimepirid+Metformin beobachtet (Tabelle 9). Bei den beiden indirekten Vergleichen gab es keinen Hinweis auf höhere SUE Raten, im Gegenteil, das relative Risiko von Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid war sogar jeweils geringer (RR=0,85 im indirekten Vergleich I und RR=0,61 im indirekten Vergleich II). Auch die Analyse aller gepoolter Daten im Rahmen der Zulassung für Empagliflozin vs. Placebo und aller anderen Vergleichspräparate (einschließlich Sitagliptin, Metformin und Glimepirid) zeigt konsistent eine vergleichbare Häufigkeit von Patienten mit SUE (Tabelle 9). Zusammenfassend kann daher gefolgert werden, dass der im direkten Vergleich beobachtete Effekt einen statistischen Zufallsbefund darstellt. **Tabelle 9**: Anteil der Patienten mit SUE im Empagliflozin-Studienprogramm [table below]	Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[18]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in

	Placebo	Empagliflozin10mg	Empagliflozin25mg	Vergleichsgruppen
Studie 1245.28 (Zweifachtherapie 104 Wochen)				Glimepirid
Anzahl Patienten, N	–	–	765	780
Patienten mit SUE, n (%)[1]			119 (15,6)	91 (11,7)
Studie 1245.31 (Monotherapie 76 Wochen)				Sitagliptin
Anzahl Patienten, N	229	224	223	223

[18] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünsch-

Patienten mit SUE n (%)[2]	23 (10,0)	25 (11,2)	16 (7,2)	18 (8,1)
Gepoolte Analyse aller Patienten (SAF-5)				Alle[3]
Behandlungsdauer, Tage	286	328	353	327
Anzahl Patienten, N	3522	3620	4602	4676
Patienten mit SUE n (%)[4]	446 (12,7)	347 (9,6)	474 (10,3)	529 (11,3)

1: Modul 4B, S. 132 (Boehringer Ingelheim, 2014c)

2: (Roden M, 2014)

3: Alle Vergleichsgruppen incl.: Placebo, Sitagliptin, Metformin, Glimepirid

4: EPAR, S. 72 (European Medicines Agency, 2014a)

6.2 Modifizierte Auswertungen der Erkrankungen der Nieren- und Harnwege sowie Geschlechtsorgane und Brustdrüse

Modifizierte Auswertungen der Erkrankungen der Nieren- und HarnwegeDas IQWIG erwähnt in seiner Nutzenbewertung unter „nicht schwerwiegende unerwünschte [Ereignisse]“ „Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen“ als Nachteil einer Therapie mit Empagliflozin und referenziert auf Tabelle 13 im Anhang A seines Berichts. BI/Lilly legen nachfolgend dar, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid hinsichtlich dieser unerwünschten Ereignisse in der Zweifachtherapie mit Metformin besteht.

Tabelle 13 im Anhang des IQWiG Berichts unerwünschte Ereignisse und extrahiert Begleiterscheinungen, für die Studie 1245.28 die Inzidenz der unerwünschten Ereignissen, die unter dem System Organ Class (SOC) Begriff „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ subsumiert sind und in 14,6% bzw. 7,1% der Patienten unter Empagliflozin bzw. Glimepirid auftraten. Dieser Unterschied wird durch Begleiterscheinungen und Symptome, die mit einer durch den Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren ausgelösten osmotischen Diurese und der anfänglich vermehrten Urinvolumenausscheidung einhergehen. Dies ist in der Fachinformati-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	on als vermehrte Harnausscheidung beschrieben: *„Empagliflozin erhöhte die Glucoseausscheidung im Urin und führte dadurch zu einer Zunahme des Urinvolumens. Die beobachtete Zunahme des Urinvolumens war nicht dosisabhängig und ist klinisch nicht relevant.*“ (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e) In einer mechanistischen Studie bei 78 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo am 1. Tag ein um 800 ml/24 h größeres Urinvolumen gemessen, am 3. Tag ein um 500 ml/24 h und nach vier Wochen ein um 200 ml/24 h größeres Urinvolumen. Diese numerischen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Heise T, 2013). In einer post-hoc-Analyse der 1245.28-Studie haben BI/Lilly die Preferred Terms, die im möglichen Zusammenhang mit vermehrter Harnausscheidung stehen, nämlich wie Pollakisurie, Polyurie, Dysurie, Nykturie, Blasensymptomatiken (bladder discomfort, bladder irritation) sowie Miktionsbeschwerden (micturition disorder, micturitionurgency, urinary retention, lower urinary tract symptoms, incontinence) durch Ausschluss dieser Ereignisse getrennt betrachtet (Boehringer Ingelheim, 2014a). Die Häufigkeit von Erkrankungen des modifizierten SOC- Begriffs „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ist für Empagliflozin 25 mg im Vergleich zu Glimepirid mit 7,1% vs. 5,1% nicht statistisch signifikant unterschiedlich (p= 0,1125) (Boehringer Ingelheim, 2014a). <u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse</u>	ten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[19] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[20] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist.

[19] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[20] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

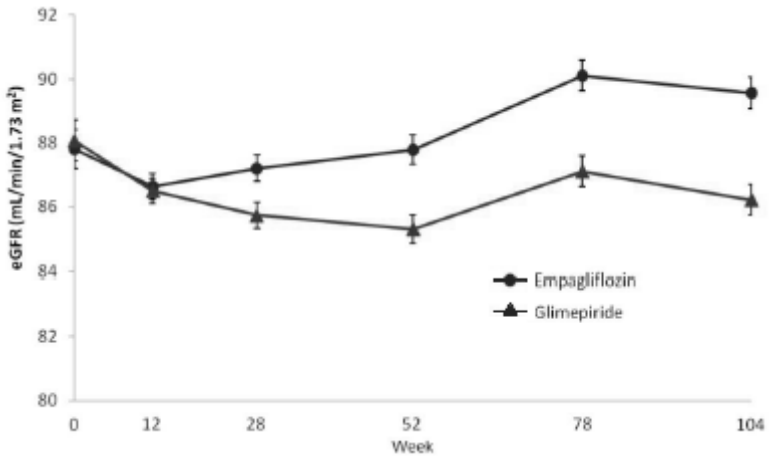
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Tabelle 13 des IQWiG-Berichts umfasst auch die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse, die unter der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ subsumiert sind (11,9% vs. 5,9%), u.a. auch Genitalinfektionen. Genitalinfektionen sind bekannte Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Empagliflozin auftreten können. Diese wurden im Dossier separat als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Detail beschrieben und werden als signifikant unterschiedlich hervorgehoben. Eine Doppelzählung bzw. -bewertung dieser schon separat analysierten Ereignisse ist inhaltlich nicht gerechtfertigt. In einer post-hoc-Analyse der 1245.28-Studie hat Boehringer Ingelheim daher diejenigen Preferred Terms, die im Zusammenhang mit Genitalinfektionen stehen ausgeschlossen. Nach Ausschluss der auch im Summary of Clinical Safety beschriebenen BI-customized MedDRA query (BIcMQ) für Genitalinfektionen (Boehringer Ingelheim, 2014g) und der Preferred Terms vulvovaginal pruritus, pruritus genital, vulvovaginal dryness, vaginal discharge, genital discharge, atrophic vulvovaginitis, genital rash und penile pain ergibt sich in der modifizierten SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse“ mit einer Häufigkeit von 5,9% vs. 5,1% kein Unterschied (p=0,5157) zwischen Empagliflozin und Glimepirid. Insgesamt kann somit gefolgert werden, dass nach Ausschluss von Doppelwertungen bzw. von Ereignissen, die lediglich im Zusammenhang mit vermehrter Harnausscheidung zu sehen sind, kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid besteht. **6.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)** Zu den UESIs zählen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Einschränkung der Nierenfunktion, Knochenfrakturen, Volumenmangel, Leberschäden, Tumore, Kardiovaskuläre Sicherheit und Hypoglykämien, wobei Hypoglykämien wegen ihrer generellen Bedeutung bei OAD separat zuvor dargestellt wurden.	Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Harnwegsinfektionen</u> Über alle Studien und gepoolten Sicherheitsanalysen war die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Über alle Studien hinweg lag die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen unter Placebo bei 8,1% unter Empagliflozin 10 mg bei 8,8% und unter Empagliflozin 25 mg bei 8,1%. Bei Patienten, bei denen in der Anamnese Harnwegsinfektionen bekannt waren, traten diese in den Studien insgesamt häufiger auf, unter allen Empagliflozin-Dosierungen bei 26,9%, in allen Vergleichsgruppen bei 24,2% der Patienten (EPAR S. 75) (European Medicines Agency, 2014a). In der direkten Vergleichsstudie 1245.28 war die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen mit 13,7% betroffenen Patienten unter Empagliflozin 25 mg und 13,1% betroffenen Patienten unter Glimepirid vergleichbar. Ein konsistent gleiches Bild ergibt sich bei den indirekten Vergleichen (s.o. bzw. M4B S.124, 299) (Boehringer Ingelheim, 2014c). Zur weiteren Abklärung dieser UESI führen BI/Lilly proaktiv eine *post - authorisation* Sicherheitsstudie (PASS) durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten aus einer großen Population mit langer Behandlungsdauer liefern (EPAR, RMP) (Boehringer Ingelheim, 2014c, European Medicines Agency, 2014b). <u>Genitalinfektionen</u> Über alle Empagliflozin-Studien und Sicherheitsanalysen mit gepoolten Daten war die Häufigkeit von Genitalinfektionen in allen Empagliflozin-Gruppen höher als in den Vergleichsgruppen. In der direkten Vergleichsstudie 1245.28 traten bei Empagliflozin häufiger Genitalinfektionen auf als unter Glimepirid (11,8% vs. 2,2%). Sie waren meist milder oder moderater Ausprägung und mit Standardtherapie behandelbar. Bei den meisten Patienten, bei denen unter Empagliflozin eine Genitalinfektion auftrat,	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden 1-2 Episoden während 104 Wochen berichtet (Boehringer Ingelheim, 2013a). Zur weiteren Abklärung dieser UESI führt BI proaktiv eine PASS durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer liefern (Boehringer Ingelheim, 2013a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Einschränkung der Nierenfunktion</u> Über alle Empagliflozin-Studien und Sicherheitsanalysen gepoolter Daten (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Ereignissen, die mit abnehmender Nierenfunktion einhergehen, sehr niedrig (Placebo: 1,0%; Empagliflozin 10 mg: 1,1%; Empagliflozin 25 mg: 1,3%). In den Empagliflozin-Gruppen wurde initial eine geringe Absenkung der eGFR beobachtet, im weiteren Studienverlauf stieg sie wieder an (EPAR, S. 77)(European Medicines Agency, 2014a). In der Studie 1245.28 zeigt sich dieser eGFR-Verlauf ebenfalls (Abbildung 5).  **Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der glomerulären Filtration (ml/min/1,73m²) in**	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie 1245.28 nach (Ridderstrale et al., 2014a) In einer Analyse gepoolter Daten der vier pivotalen Phase-3-Studien mit 2.477 Patienten hatten 458 Patienten bei Baseline eine Albuminurie. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Placebo, Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg konnte in den Empagliflozin-Armen eine Reduktion der Mikroalbuminurie beobachtet werden (Cherney D, 2014). Ähnliche Effekte zeigen sich auch in der Studie 1245.28 (Ridderstrale et al., 2014b). Zur weiteren Abklärung des Einflusses von Empagliflozin auf die Nierenfunktion führt BI proaktiv eine weitere PASS (1245.96) durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie 1245.25, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer zu diesem Sicherheitsthema liefern (European Medicines Agency, 2014a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Knochenfrakturen</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Knochenbrüchen insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,6%; Empagliflozin 10 mg: 1,5%; Empagliflozin 25 mg: 1,1%; alle Vergleichsgruppen: 1,5%). In der Studie 1245.28 wurde in einer Subgruppe (48 Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin, 38 Patienten mit Glimepirid+Metformin) nach 52 Wochen die Knochendichte bestimmt. In keinem der beiden Studienarme wurden klinisch relevante Veränderungen beobachtet (EPAR S.78)(European Medicines Agency, 2014a). <u>Volumenmangel</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Volumenmangel insgesamt sehr niedrig und	

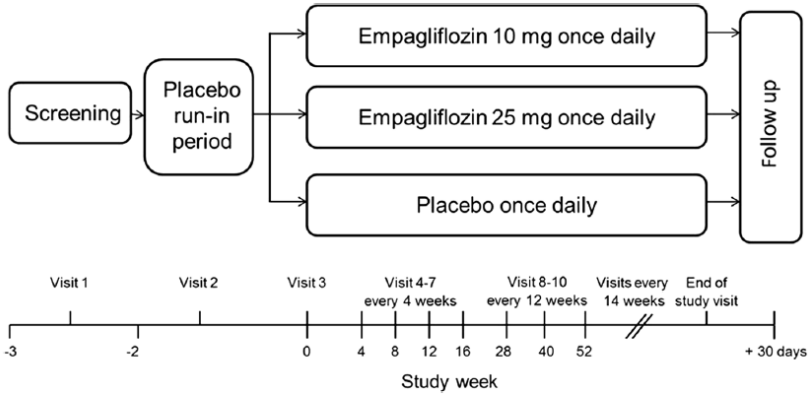
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,4%; Empagliflozin 10 mg: 1,4%; Empagliflozin 25 mg: 1,5%; alle Vergleichsgruppen: 1,2%). Für Patienten mit Begleitmedikation Diuretika, war die Häufigkeit geringfügig höher (Placebo: 2,2%; Empagliflozin 10 mg: 2,5%; Empagliflozin 25 mg: 2,7%; alle Vergleichsgruppen: 2,2%). Die Häufigkeit von Volumenmangel erhöhte sich mit dem Alter (Patienten > 75 Jahre), was entsprechend in der FI auch berücksichtigt ist (EPAR S.76)(European Medicines Agency, 2014a). In der Studie 1245.28 traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem Volumenmangel bei jeweils 1% der mit Empagliflozin+Metformin oder Glimepirid+Metformin behandelten Patienten auf (Ridderstrale et al., 2014b). <u>Leberschäden</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von als UE berichteten Leberschädigungen insgesamt sehr niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,5%; Empagliflozin 10 mg: 1,2%, Empagliflozin 25 mg: 1,4%; alle Vergleichsgruppen: 1,9%). Unter der Gabe von Empagliflozin wurden Leberschädigungen beobachtet, die jedoch nicht als kausal zusammenhängend beurteilt wurden (EPAR S.77)(European Medicines Agency, 2014a) (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e). Zur weiteren Abklärung des Einflusses von Empagliflozin auf die Leberschäden führt BI proaktiv eine PASS (1245.96) durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie 1245.25, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer zu diesem Sicherheitsthema liefern (European Medicines Agency, 2014a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Tumore</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Tumoren insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 0,5%; Empagliflozin 10 mg: 0,6%; Em-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pagliflozin 25 mg: 0,5%; alle Vergleichsgruppen: 0,5%) (EPAR Tab. 5)(European Medicines Agency, 2014a). Im gesamten Empagliflozin-Studienprogramm gab es bei Tumoren, die nach mehr als 6 Monaten Behandlung auftraten, zwei Fälle von Blasenkrebs in der Empagliflozin-Gruppe (n= 8.232) und keinen in den Kontrollgruppen (n=4.676). Die beiden in der Empagliflozin-Gruppe identifizierten Fälle wurden von den behandelnden Ärzten als nicht kausal klassifiziert. Bei Brustkrebs gab es einen Fall in der Empagliflozin-Gruppe und zwei in den Kontrollgruppen. Die EMA hält es für unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine kausalen Zusammenhang handelt, sondern sieht es als Ausdruck nummerischer Imbalancen. (EPAR S.79)(European Medicines Agency, 2014a). Zur weiteren Abklärung des Einflusses von Empagliflozin auf Tumore der unteren Harnwege führt BI proaktiv eine PASS durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie (1245.25), die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird zu diesem Sicherheitsthema weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer liefern (European Medicines Agency, 2014a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u> In einer prospektiven präspezifizierten Meta-Analyse von unabhängig beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 12 klinischen Phase-2- und -3-Studien, an denen 10.036 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, erhöhte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko nicht. (EPAR S.75, 82)(European Medicines Agency, 2014a) (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e). Zusätzlich zu dieser frühen Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit durch eine Meta-Analyse zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegender Daten wird die prospektive, konfirmatorische EMPA-REG OUTCOME™ Studie (Zinman et al., 2014) durchgeführt. In dieser 3-armigen (1:1:1 mit 10 mg, 25 mg Empagliflozin und Placebo), doppelblinden, double dummy-Studie EMPA-REG OUTCOME™ wurden seit 09/2010 7.034Patienten eingeschlossen, die entweder behandlungsnaïv (HbA_{1c} ≥7,0 bis	Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≤9,0%) oder unzureichend mit oralen Antidiabetika (HbA1c ≥7,0 bis ≤10,0%) behandelt waren und ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen hatten. Primäre Endpunkte sind Tod und nicht-fataler Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Baseline-Daten waren: Alter 63±9 Jahren, BMI 30,6±5,3 kg/m^2, HbA1c 8,1±0,8% und eGFR 74±21 ml/min/1,73 m^2. Das Studiendesign veranschaulicht Abbildung 6.  **Abbildung 6: Studiendesign der EMPA-REG-OUTCOME™ Studie 1245.25** Nach Testung nach dem primären Outcome (Nicht-Unterlegenheit) wird eine Testung auf Überlegenheit durchgeführt. Die Studiendauer wird bestimmt durch die Anzahl von bestätigten kardiovaskulären Ereignissen, in diesem Fall sobald 691 bestätigte, primäre Endpunktereignisse erreicht sind (Zinman et al., 2014). <u>Fazit</u> BI, EMA und FDA kommen im Rahmen der jeweiligen Zulassungsverfahren abschließend zu einer eindeutig positiven Nutzen-Risiko-Bewertung von Empagliflo-	nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zin. Noch ausstehende Fragen werden in Studien nach der Zulassung adressiert und insbesondere die Langzeit-Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME wird bereits in 2015 wertvolle Daten zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit liefern.	Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist. Der G-BA kommt insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewe-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird.
	7. Bewertung des Zusatznutzens Das Therapieziel der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine blutzuckersenkende Therapie bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen und der Vermeidung von Folgekomplikationen. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt auch die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme sowie die Senkung des Blutdrucks ein (Bundesärztekammer et al., 2013), da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert werden kann. Diese Ziele werden auch im Rahmen der nationalen DMP zum Typ-2-Diabetes mellitus verfolgt (IQWiG, 2011). Aus Leitlinien wie der NVL ergibt sich, dass in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus orale Antidiabetika gewählt werden sollten, die optimal wirksam sind sowie einen neutralen oder günstigen Einfluss auf das Gewicht, den Blutdruck und die Gefahr einer Hypoglykämie aufweisen. Mit der Einführung von Empagliflozin (Jardiance®) steht ein solches orales Antidiabetikum nun in der Patientenversorgung zur Verfügung. Idealerweise werden in der Therapie Substanzen bevorzugt, die einen positiven Einfluss auf mikro- und/oder makrovaskuläre Folgekomplikationen nachweisen konnten (Bundesärztekammer et al., 2013). Ergebnisse zu diesen Endpunkten liegen aufgrund der langen Studiendauer zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung direkt nach Markteinführung allerdings noch nicht vor, selbst wenn entsprechende Studien bereits vor der Zulassung initiiert wurden. Aus diesem Grund sind bei der initialen Nutzenbewertung direkt nach Markteinführung auch weitere patientenrelevante Endpunkte wie eine Vermeidung von Hypoglykämien oder eine	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg).

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Blutdruck- und Gewichtsreduktion zu berücksichtigen. **Empagliflozin zeigt einen Zusatznutzen in der 25 mg Dosierung** BI konnte mit seinem zur frühen Nutzenbewertung vorgelegten Dossier in der direkt vergleichenden Studie von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin im Vergleich zur ZVT Metformin+Glimepirid zeigen, dass die in den Leitlinien vorgegebenen Therapieziele unter Empagliflozin erreicht werden (M4B)(Boehringer Ingelheim, 2014c): • Mindestens vergleichbare Kontrolle des Blutzuckers o Bei Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden signifikant stärkere Senkungen des HbA1c-Wertes beobachtet als in der Gruppe mit der ZVT Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,19; -0,02]). Zudem war der HbA1c-Verlauf unter Empagliflozin gleichmäßiger, was auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung bestätigt: „*Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt.*“ (IQWiG, 2014) (Abbildung 2) • Geringere Rate an Hypoglykämien o In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien (19/765) als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (189/780) (RR:	Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[21]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert.

[21] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	0,10; 95%-KI [0,07; 0,16]). o Bestätigte Hypoglykämien traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe auch nach der Glimepirid-Titrationsphase signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin (RR: 0,09, 95%-KI [0,05; 0,16]). o In der Glimepirid+Metformin-Gruppe trat bei 63 Patienten (8,1%) eine potenziell schwerwiegende symptomatische Hypoglykämie mit einem Plasmaglukose-Wert (PG) <54 mg/dl auf. In der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin war die Häufigkeit mit fünf Patienten (0,7%) signifikant geringer. Der zeitliche Verlauf dieser Hypoglykämien wird in Abbildung 1 gezeigt. o Das IQWiG bestätigt in seiner Nutzenbewertung, *dass „unabhängig von der aktuell gegebenen Dosis ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen (…) erkennbar“* ist und dass dies *„nicht alleine durch den Unterschied in der Blutzuckersenkung erklärt werden kann“* (IQWiG Nutzenbewertung Empagliflozin, S. 21)(IQWiG, 2014). • Positive Effekte auf Gewicht und Blutdruck o Hinsichtlich der absoluten Veränderung im Gewicht senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin das Gewicht von baseline bis Woche 104 stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -4,46 kg; 95%-KI [-4,81; -4,10]). o In Bezug auf den Blutdruck senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin von baseline bis Woche 104 sowohl den SBP	Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[22]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[23]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin

[22] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[23] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als auch den DBP signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: SBP: -5,6 mmHg; 95%-KI [-6,8; -4,4]; DBP: -2,7 mmHg; 95%-KI [-3,4; -1,9]). o Um die klinische Relevanz der gezeigten Effekte besser beurteilen zu können, wurden zusätzlich *responder*-Analysen gemäß Therapieziel-Vorgabe aus nationalen Leitlinien definiert. Im Hinblick auf Gewicht wurde dies dargestellt als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei baseline) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei baseline) nach 104 Wochen bzw. in Bezug auf den Blutdruck als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu baseline (Bundesärztekammer et al., 2013, Deutsche, 2011). o Bei der *responder*-Analyse zur Gewichtsveränderung zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen einen signifikanten Vorteil gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 9,50; 95%-KI [5,42; 16,63]). Es erreichten 22,5% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und 2,4% der Patienten in der Glimepirid+Metformin-Gruppe dieses *responder*-Zielkriterium. o Der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*, die nach 104 Wochen einen SBP/DBP <140/90 mmHg erreichten, war in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Glimepirid+Metformin (RR: 1,63; 95%-KI [1,36; 1,95]). Es erreichten 40,3% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und 24,7% der Patienten in der Glimepirid+Metformin-Gruppe dieses *responder*-Zielkriterium. Die vorgelegte Studie entspricht den methodischen und inhaltlichen Anforderun-	gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.-Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[24] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen

[24] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gen des AMNOG. Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und ≤10% eingeschlossen, die zuvor mit einer Metformin Dosierung ≥ 1.500 mg oder der maximal tolerierten Dosis therapiert wurden. In der Studie wurde die Metformin-Dosis unverändert beibehalten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Eine Dosiserhöhung konnte alle 4 Wochen in 1 mg Schritten erfolgen. Der Blutglukose-Bereich für eine Dosiserhöhung lag im mittleren Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird und stellte eine „soll"-Bestimmung dar, von der der behandelnde Arzt im individuellen Fall auch abweichen konnte, beispielsweise indem die Dosiserhöhung erst bei höheren NPG-Werten erfolgte bzw. bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt werden konnte oder indem bei Bedarf die Dosis reduziert wurde. Nach Ansicht von BI/Lilly ist die Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und sollte vom G-BA bei seiner Bewertung berücksichtigt werden. **Empagliflozin zeigt einen Zusatznutzen auch in der 10 mg Dosierung** Die klinische Entwicklung der Phase III von Empagliflozin wurde im Jahr 2010 begonnen. In diesem Studienprogramm wurde die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin mit einer Dosierung von 25 mg vs. Glimepirid+Metformin geplant, da diese Dosierung bei Phase-II-Studien als gut wirksame Dosierung mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil identifiziert wurde. Ende 2012 wurde die Zulassung für Empagliflozin in der Dosierung 25 mg bei der EMA und der FDA beantragt. Im Laufe des Jahres 2013 wurden im Rahmen der Behördeninteraktionen zusätzliche Analysen für Empagliflozin durchgeführt und es wurden neue Erkenntnisse anderer Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren bekannt. Aufgrund der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 10 mg bei	Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[25] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des

[25] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringerer Substanz-Exposition – Empagliflozin 10 mg ist geringfügig schwächer wirksam als Empagliflozin 25 mg bei vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit beider Dosierungen – wurde daher entschieden, dass auch die 10 mg Dosierung den Patienten zur Verfügung gestellt werden soll. Beide Dosierungen von Empagliflozin wurden wegen ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von den europäischen und amerikanischen Behörden Mitte 2014 zugelassen. Diese regulatorische Entscheidung erweitert für behandelnde Ärzte und Patienten den therapeutischen Entscheidungsspielraum, in dem zwischen zwei wirksamen und sicheren Dosierungen gewählt werden kann. Für die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert hieraus jedoch eine Unsicherheit, da für Empagliflozin 10 mg keine direkt mit Glimepirid vergleichende Studie vorliegt. Hieran zeigt sich eine Herausforderung des AMNOG: Die Zulassung basiert auf Studien, die Jahre zuvor geplant wurden, und bildet im Anschluss wiederum die Grundlage für die Bewertung einzelner Studien aus einem umfassenden Studienprogramm. Um diese Unsicherheit zu adressieren und quantifizieren, wurden mit dem Frühbewertungsdossier sowie der hier vorliegenden Stellungnahme mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt. Dies steht explizit im Einklang mit dem rechtlichen Rahmen der frühen Nutzenbewertung, in dem es heißt: • „*Für die erstmalige Bewertung nach §35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen*“ (AM-NutzenV, §5 Abs. 3)(Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010) • „*Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen*.“ Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher (Bucher et al., 1997) basieren auf Studien	Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit (Bender et al., 2012) ist gegeben. Die Analysen erfolgten zudem auf der Basis individueller Patienten-Daten. Insgesamt liegt mit dem Frühbewertungsdossier sowie der Stellungnahme ein vollständiger Datenpool an indirekten Vergleichen vor, der auch die Konsistenzannahme (Bender et al., 2012) erfüllt, indem die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte weitgehend konsistent untereinander sowie zu den Ergebnissen aus der direkt vergleichenden Studie sind. Die Ergebnisse aus dem mit dieser Stellungnahme vorgelegten neuen indirekten Vergleich zwischen den Studien 1245.23/31 und 1245.28 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin bestätigen die Ergebnisse aus dem im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich I zwischen den Studien 1275.1 und 1245.28 (ebenfalls über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin) genauso wie die neu vorgelegte gepoolte Analyse der beiden zuvor genannten indirekten Vergleiche. Es zeigt sich, dass Empagliflozin 10 mg und Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Veränderung, Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen vergleichbar sind. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichts- und Blutdruckreduktion sowie bestätigter bzw. symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien. **Empagliflozin ist eine sichere und verträgliche Therapieoption** In Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit traten keine Unterschiede zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich UE,	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[26]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (EuroQol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar.

[26] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse. Genitalinfektionen: Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhbitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf, ist meist milder oder moderater Ausprägung und mit Standardtherapie behandelbar. Bei den meisten Patienten, bei denen unter Empagliflozin eine genitale Infektion auftrat, wurden 1-2 Episoden während 104 Wochen berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Unter Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden zum Ende der 104-wöchigen Studie 1245.28 häufiger SUE beobachtet als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin. Dieser Effekt bestätigte sich in den indirekten Vergleichen nicht, die Effektschätzer in den indirekten Vergleichen sind entgegen gerichtet zu Gunsten von Empagliflozin. Der gepoolte indirekte Vergleich der Studien 1275.1 + 1245.23/31. mit 1245.28 ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin (RR: 1,35, 95-KI [0,67; 2,88]). Das Ergebnis aus dem direkten Vergleich wurde weder in den im Nutzendossier dargestellten indirekten Vergleichen I und II bestätigt (RR: 0,85 [0,30; 2,42] bzw. 0,58 [0,19; 1,80]) noch in dem im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen indirekten Vergleich (RR: 1,89 [0,82; 4,35]); auch der indirekte Vergleich mit den gepoolten 52-Wochen-Daten der Studien 1275.1 und 1245.23/.31 ergab keine signifikanten Unterschiede (1,35 [0,68; 2,67]). Auch bei den anderen im Dossier beschriebenen Zulassungsstudien für beide Empagliflozin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war der fragliche Effekt nicht zu beobachten. Da auch die zusammenfassenden Sicherheitsanalysen der Zulassungsunterlagen keine erhöhte SUE-Rate für Empagliflozin gegenüber Placebo anzeigten, ist hier von einem Zufallsbefund auszugehen. Harnwegsinfektionen: Über alle Studien und gepoolten Sicherheitsanalysen war	Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Lebensqualität Es liegen keine verwertbaren Daten vor. Nebenwirkungen In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[27]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die

[27] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (direkte Vergleichsstudie 1245.28: 13,7% unter Empagliflozin 25 mg und 13,1% unter Glimepirid). <u>Nierenfunktion</u>: Über alle Empagliflozin-Studien und Sicherheitsanalysen gepoolter Daten (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Ereignissen, die mit abnehmender Nierenfunktion einhergehen, sehr niedrig (Placebo: 1,0%; Empagliflozin 10 mg: 1,1%; Empagliflozin 25 mg: 1,3%). In den Empagliflozin-Gruppen wurde initial eine geringe Absenkung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beobachtet, im Studienverlauf stieg sie wieder an. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Placebo, Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg konnte in den Empagliflozin-Armen eine Reduktion der Mikroalbuminurie beobachtet werden. Ähnliche Effekte zeigen sich auch in der Studie 1245.28. <u>Knochenbrüche</u>: In der SAF-5-Population war die Häufigkeit von Knochenbrüchen insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,6%; Empagliflozin 10 mg: 1,5%; Empagliflozin 25 mg: 1,1%; alle Vergleichsgruppen: 1,5%). In der Studie 1245.28 wurde in einer Subgruppe (48 Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin, 38 Patienten mit Glimepirid+Metformin) nach 52 Wochen die Knochendichte bestimmt. In keiner Gruppe wurden klinisch relevante Veränderungen beobachtet. <u>Volumenmangel:</u> Die Häufigkeit von Volumenmangel war in der SAF-5-Population insgesamt sehr niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,4%; Empagliflozin 10 mg: 1,4%; Empagliflozin 25 mg: 1,5%; alle Vergleichsgruppen: 1,2%). Für Patienten, die als Begleitmedikation Diuretika hatten, war die Häufigkeit geringfügig höher (Placebo: 2,2%; Empagliflozin 10 mg: 2,5%; Empagliflozin 25 mg: 2,7%; alle Vergleichsgruppen: 2,2%). In der Studie 1245.28 traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem Volumenmangel bei jeweils 1% der mit Empagliflozin+Metformin oder Glimepirid+Metformin behandelten Patienten auf. <u>Tumore</u>: In der SAF-5-Population war die Häufigkeit von Tumoren insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 0,5%; Empagliflozin 10 mg: 0,6%; Empagliflozin 25 mg: 0,5%; alle Vergleichsgruppen: 0,5%). Im	intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesamten Empagliflozin-Studienprogramm gab es bei Tumoren, die nach mehr als 6 Monaten Behandlung auftraten, zwei Fälle von Blasenkrebs in der Empagliflozin-Gruppe (n= 8.232) und keinen in den Kontrollgruppen (n=4.676). Die beiden in der Empagliflozin-Gruppe identifizierten Fälle wurden von den behandelnden Ärzten als nicht kausal klassifiziert. Bei Brustkrebs gab es einen Fall in der Empagliflozin-Gruppe und zwei in den Kontrollgruppen. Die EMA hält es für unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine kausalen Zusammenhang handelt, sondern sieht es als Ausdruck nummerischer Imbalancen. (EPAR S.79)(European Medicines Agency, 2014a) **Eine kardiovaskuläre Endpunktstudie wird im Jahr 2015 vorliegen** Hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit wurde für die Zulassung eine prospektive, präspezifizierte Meta-Analyse von unabhängig beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 12 klinischen Phase-2- und -3-Studien, an denen 10.036 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, vorgelegt. In dieser erhöhte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko nicht (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e). Weitere klinische Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Empagliflozin werden darüber hinaus durch die sogenannte EMPA-REG OUTCOME™ Studie im kommenden Jahr erwartet. Diese wurde im Jahr 2010 gestartet, und 7.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko wurden eingeschlossen. In der Studie wird untersucht, ob Empagliflozin im Vergleich zum „standard of care“ einen Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) hat.	einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[28] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[29] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn

[28] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[29] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Empagliflozin ein neuer wirkungsvoller SGLT-2-Inhibitor ist, der einen relevanten Stellenwert in der Therapie des Typ-2-Diabetes hat und in den Dosierungen 10 mg und 25 mg einen medizinischen Bedarf deckt. In Kombination mit Metformin in der Zweifachtherapie zeigt Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser wird für die höhere Dosierung über eine direkte Vergleichsstudie dargestellt, welche die methodischen und inhaltlichen Anforderungen unter den gegebenen regulatorischen Rahmenbedingungen erfüllt. In der niedrigen Dosierung sind adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt worden, welche die international anerkannten methodischen und inhaltlichen Anforderungen an einen indirekten Vergleich voll erfüllen. Empagliflozin bietet hinsichtlich mehrerer patientenrelevanter Endpunkte wie der Kontrolle des Blutzuckers, der Vermeidung von Hypoglykämien, Gewichtsreduktion und Senkung des Blutdrucks, einen Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA empfohlenen ZVT Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Empagliflozin wurde mit der Zulassung in Europa (und in den USA) bestätigt. Im Jahr 2015, bereits ein Jahr nach Erteilung der Zulassung, werden die Ergebnisse einer kardiovaskulären Outcome-Studie mit harten Endpunkten (u.a. Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt) vorliegen.	diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszu-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		schließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum ande-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ren therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[30] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[31] handelt es sich um eine dreiarmige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-

[30] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[31] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[32] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht.

[32] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indi-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.</td></tr>
<tr><td></td><td>

8. Weitere Aspekte

8.1 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bei der Berechnung der „GKV-Patienten in der Zielpopulation“ (Abschnitt 3.1.3., Modul 3B des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung) wurde irrtümlich die prozentuale Verteilung der Wirkstoffklassen aus der Substanzansicht des Disease Analyzer berechnet (hier nicht dargestellt). Die korrekte Berechnung lautet wie folgt:

Tabelle 10: Wirkstoffkombinationen in der Zweifachtherapie

<table>
<tr><th></th><th>Absolute Anzahl aus dem IMS DA</th><th>Prozentuale Verteilung</th></tr>
<tr><td>Metformin in Zweifachtherapie (B1)</td><td>512.462</td><td>92,31%</td></tr>
<tr><td>Zweifachtherapie außer Metformin und Insulin (B2):</td><td>42.666</td><td>7,69%</td></tr>
<tr><td>SH in Zweifachtherapie</td><td>22.422</td><td>4,04%</td></tr>
<tr><td>DPP4-Inhibitoren in Zweifachthe-</td><td>4.737</td><td>0,85%</td></tr>
</table>

</td><td>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten im Beschluss handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rapie	
	Sonstige + Sonstige[1] 118 0,02%	
	GLP-1- Rezeptorantagonisten in Zweifachtherapie 15.389 2,77%	
	Summe 555.128 100,00%	
	1: Glinide, Glitazone, Alpha-Glukosidasehemmer, etc. DA: Disease Analyzer; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; SH: Sulfonylharnstoff (IMS Health, 2014d, IMS Health, 2014a) Diese Patientenzahlen stimmen mit der vom IQWiG in seiner Dossierbewertung aus dem IMS Disease Analyzer zitierten Zielpopulationen für „Patienten mit Metformin in einer Zweifachtherapie“ (B1) und „Patienten in einer OAD Zweifachtherapie außer Metformin und Insulin“ (B2) überein. **Tabelle 11:** Zielpopulation in Indikation B1 und B2 gemäß IQWiG Patienten in der Zielpopulation gesamt: 555.128 Patienten Patienten mit Metformin in einer Zweifachtherapie (B1): 512.462 Patienten Patienten in einer OAD Zweifachtherapie außer Metformin und Insulin (B2): 42.666 Patienten (IMS Health, 2014d, IMS Health, 2014a)	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	8.2 Verbrauch Für die Berechnung der Humaninsulindosis wurden im Frühbewertungsdossier (Modul 3B und 3C) jeweils ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IU) und ein Körpergewicht von 70 kg gemäß der ATC-/DDD-Systematik zugrunde gelegt. Pro Gabe wurde hieraus ein Verbrauch zwischen 35 und 70 IU berechnet. Wie im Dossier bereits von BI/Lilly angemerkt und im Rahmen der Dossierbewertung auch durch das IQWiG bestätigt, liegt das durchschnittliche Körpergewicht in der Zielpopulation deutlich über 70 kg. Beispielsweise konnte die DETECT-Studie, eine mehrstufige bundesweite, klinisch-epidemiologische Querschnitts- und Längsschnittstudie aus dem Jahr 2003, zeigen, dass von 8.188 Typ-2-Diabetikern 39,4% einen als Übergewicht klassifizierten BMI und weitere 43,6% einen als Fettleibigkeit klassifizierten BMI aufwiesen (Pittrow et al., 2006). Soll im Rahmen einer Systementscheidung auf indikationsübergreifende Durchschnittswerte zurückgegriffen werden, kann für das Körpergewicht ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2009“ angenommen werden, wobei selbst dies bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus eine Unterschätzung darstellen kann. Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 75,6 kg lautet die korrigierte Dosierungsempfehlung (Modul 3C, S. 116)(Boehringer Ingelheim, 2014b) „Humaninsulin: Dosierungsempfehlung pro Tag: 37,8 – 75,6 IU Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 37,8 IU × 365 Behandlungstage = 13.797 IU Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 75,6 IU × 365 Behandlungstage = 27.594	Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation[33] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen

[33] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IU“ Weitere Anpassungen sind darüber hinaus an folgenden Stellen notwendig • „Bei Humaninsulin wurde mit einer Tagesdosis von 37,8 IU bis 75,6 IU gerechnet.“ (Modul 3C, S. 148)(Boehringer Ingelheim, 2014b); • „Bei einem täglichen Verbrauch von 37,8 IU bis 75,6 IU (siehe Abschnitt 3.4.1) werden von dieser Packungsgröße pro Patient pro Jahr 2,76 bzw. 5,53 Packungen benötigt.“ (Modul 3C, S. 150)(Boehringer Ingelheim, 2014b)). Gleiches gilt auch für darauf basierende Berechnungen: • Tab. 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Modul 3C, S. 98ff)(Boehringer Ingelheim, 2014b). • Tab. 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV (Modul 3C, S. 144ff)(Boehringer Ingelheim, 2014b). Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2009“ ergibt sich bei einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 IU je kg ein Verbrauch von 37,8 bis 75,6 IU pro Tag bzw. ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.797 bis 27.597 IU. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von Insulin in Höhe von 375,45 € bis 750,90 € für die wirtschaftlichste Packung der Größe 3.000 IU. **8.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen** Das IQWIG weist darauf hin, dass nicht alle Kosten, die in Folge einer Insulintherapie einhergehen, abgebildet wurden (3.2.4): „*Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und*	und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden daher nicht quantifiziert." Die Kosten zur Anwendung eines Blutzuckermessgerätes wurden auf einen Zeitraum von drei Jahren verteilt. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) des günstigsten Blutzuckermesssystems (PZN 9534890) beträgt 14,95 € (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Bei einer unterstellten Nutzungsdauer von drei Jahren betragen die zusätzlichen jährlichen Kosten zur Anwendung eines Blutzuckermessgerätes 4,98 €. Die Kosten zur Anwendung einer Stechhilfe sind auf ein Jahr zu verteilen. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) der günstigsten Stechhilfe (PZN 07543531) beträgt 9,90 € (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Bei einer angenommenen Nutzungsdauer von einem Jahr betragen die zusätzlichen jährlichen Kosten zur Anwendung einer Stechhilfe 9,92 €. Der Verbrauch von Kolbenspritzen wird analog des Verbrauchs von Einmalnadeln mit 365 bis 730 Stück pro Jahr beziffert. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) des günstigsten Artikels (PZN 03487095) beträgt 35,58 € pro 100 Stück (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Daraus ergeben sich jährliche Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 129,87 € bis 259,73 € pro Patient. Die Kosten zur Anwendung eines Insulinpens wurden auf einen Zeitraum von drei Jahren verteilt. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) zur Applikation des vom G-BA in seinen Beschlüssen zu Antidiabetika berücksichtigten NPH-Insulins (PZN 9534890) beträgt 99,95 € (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Bei einer unterstellten Nutzungsdauer von drei Jahren betragen die zusätzlichen jährlichen Kosten zur Anwendung eines Insulinpens 33,32 €. Inzwischen verwenden in Deutschland bereits mehr als 95% aller insulinspritzenden Diabetiker einen Pen zur Injektion (Becton-Dickinson, 2014)	und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt. Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Literaturverzeichnis

ABZ PHARMA. 2013. *RE: Fachinformation Glimepirid® AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Juli 2013.*

ADLER A.I., S. I. M., H.A.W, N. & AL, E. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. . *British Medical Journal* 321**,** 8.

AKDÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus.

BARNETT, A. H., CRADOCK, S., FISHER, M., HALL, G., HUGHES, E. & MIDDLETON, A. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice,* 64**,** 1121-1129.

BECTON-DICKINSON 2014. „Seit mehr als 90 Jahren wird Insulin mit eigens dafür hergestellten Insulinspritzen injiziert. In den letzten 20 Jahren vollzog sich jedoch mit der Erfindung des Insulinpens (engl. Pen = Stift) ein Wandel. Inzwischen verwenden in Deutschland bereits mehr als 95% aller insulinspritzenden Diabetiker einen Pen zur Vereinfachung der Injektion“.

BENDER, R., SCHWENKE, C., SCHMOOR, C. & HAUSCHKE, D. 2012. *RE: Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR.*

BOEHRINGER INGELHEIM 2013a. *Studienbericht Studie 1245.28,* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2013b. *Studienprotokoll Studie 1245.28,* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014a. *Analyse x1245ri01--1001,* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Empagliflozin (Jardiance®) Modul 3 C Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014c. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Empagliflozin (Jardiance®) Modul 4 B Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie.

BOEHRINGER INGELHEIM. 2014d. *RE: Fachinformation Jardiance® 10 mg Filmtabletten: Mai 2014.*

BOEHRINGER INGELHEIM. 2014e. *RE: Fachinformation Jardiance® 25 mg Filmtabletten: Mai 2014.*

BOEHRINGER INGELHEIM 2014f. *Tabelle A1 Appendix* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014g. *Tabelle A2 Appendix* Ingelheim am Rhein.

BUCHER, H. C., GUYATT, G. H., GRIFFITH, L. E. & WALTER, S. D. 1997. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Epidemiology,* 50**,** 683-691.

BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE, B. & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN, F. 2013. *RE: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3.*

BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ 2010. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist.

CHERNEY D, E. M. V., LUND SS, KASPERS S, CROWE S, WOERLE HJ, HACH T 2014. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin reduces

microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. . *50th Ann Mtg of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Vienna, 15 - 19 Sep 2014 (Poster)*.

CHOW, E., BERNJAK, A., WILLIAMS, S., FAWDRY, R. A., HIBBERT, S., FREEMAN, J., SHERIDAN, P. J. & HELLER, S. R. 2014. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes,* 63**,** 1738-1747.

DEUTSCHE, H. 2011. *RE: Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention.* Type to DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HYPERTONIE UND, P.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014a. EPAR Jardiance (Empagliflozin). EMA/171787/2014

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014b. Risk management plan (RMP) for Jardiance (empagliflozin).

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2013b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin.

GÖKE B, GALLWITZ B, ERIKSSON J, HELLQVIST A & I, G.-N. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract,* 64**,** 13.

HEISE T, S.-B. E., MACHA S, HANTEL S, PINNETTI S, SEMAN L, WOERLE HJ 2013. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. . *Diabetes Obes Metab Diabetes Obesity and Metabolism, Accepted Article, Accepted manuscript online: 28 JAN 2013,* 15 8.

IMS HEALTH 2012. Tagesdosis der Glimepirid Patienten. . *IMS Disease Analyzer.* .

IMS HEALTH 2014a. Berechnung_Zielpopulation_2014.

IMS HEALTH 2014b. Indirekter Vergleich 1245.23/1245.31 und 1245.28.

IMS HEALTH 2014c. Indirekter Vergleich 1275.1 + 1245.23/1245.31 und 1245.28.

IMS HEALTH 2014d. Korrektur_Zielpopulation_M3B_2014.

IQWIG. 2011. *RE: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht.*

IQWIG. 2013a. *RE: Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013.* Type to INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM, G.

IQWIG. 2013b. *RE: Saxagliptin/Met – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

IQWIG. 2014. *RE: Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

JOHNSTON, S. S., CONNER, C., AAGREN, M., SMITH, D. M., BOUCHARD, J. & BRETT, J. 2011. Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care,* 34**,** 1164-1170.

KELLERER, M. 2001. Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes. Available: http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/insulinresistenz/index.html?TextID=969#6 [Accessed 08.12.2014].

KLEIN R., K. B. E., MOSS S.E. ET AL. 1989. Is Blood Pressure a Predictor of the Incidence or Progression of Diabetic Retinopathy? *Archives of Internal Medicine 149,* 149**,** 5.

MANCIA G., F. R., NARKIEWICZ K ET AL. 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 31**,** 76.

MARRETT, E., STARGARDT, T., MAVROS, P. & ALEXANDER, C. M. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 11**,** 1138-1144.

MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHE, A. & AL., E. 2011. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 2011**,** 131-136.

MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHE, A., HÄRING, H.-U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., M, N., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 4, 32-64.

MERKER, L., GALLWITZ, B., SCHOENE, K. & WALDECK, B. 2011. Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland: Erste Ergebnisse der PräDiaNe-Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel,* 2011**,** P284.

PITTROW, D., STALLA, G. K., ZEIHER, A. M., SILBER, S., MARZ, W., PIEPER, L., KLOTSCHE, J., GLAESMER, H., RUF, G., SCHNEIDER, H. J., LEHNERT, H., BOHLER, S., KOCH, U. & WITTCHEN, H. U. 2006. [Prevalence, drug treatment and metabolic control of diabetes mellitus in primary care]. *Med Klin (Munich),* 101**,** 635-44.

RIDDERSTRALE, M., ANDERSEN, K. R., ZELLER, C., KIM, G., WOERLE, H. J. & BROEDL, U. C. 2014a. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet,* S2213-8587**,** [Epub ahead of print].

RIDDERSTRALE, M., ANDERSEN, K. R., ZELLER, C., KIM, G., WOERLE, H. J. & BROEDL, U. C. 2014b. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial (Supplementary appendix). *The lancet,* S2213-8587**,** [Epub ahead of print].

RODEN M, W. J., MERKER L. ET AL. 2014. Empagliflozin monotherapy for >/= 76 weeks in drug-naive patients with type 2 diabetes. . *ICE/ENDO 2014, 16th Int Cong of Endocrinology (ICE) and 96th Ann Mtg and Expo of the Endocrine Society, Chicago, 21 - 24 Jun 2014 (Poster)*.

TCHERNOF, A. & DESPRES, J. P. 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev,* 93**,** 359-404.

TURNER R.C., M. H., NEIL H.A.W. ET AL. 1998. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). . *British Medical Journal,* 316**,** 6.

WHITMER, R. A., KARTER, A. J., YAFFE, K., QUESENBERRY, C. P. & SELBY, J. V. 2009. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Medical Association,* 301**,** 1565-1572.

ZINMAN, B., INZUCCHI, S. E., LACHIN, J. M., WANNER, C., FERRARI, R., FITCHETT, D., BLUHMKI, E., HANTEL, S., KEMPTHORNE-RAWSON, J., NEWMAN, J., JOHANSEN, O. E., WOERLE, H. J. & BROEDL, U. C. 2014. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol,* 13**,** 102.

ZOUNGAS, S., PATEL, A. A., CHALMERS, J. P., GALAN, B. E., LI, Q., BILLOT, L., WOODWARD, M., NINOMIYA, T., NEAL, B. C., MACMAHON, S., GROBBEE, D. E., KENGNE, A. P., MARRE, M. & HELLER, S. R. 2010. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *The New England Journal of Medicine,* 363**,** 1410-1418.

6.2 AStellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	8.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin, Nr. 254 A14-26, Version 1.0, 13.11.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> **Diabetes mellitus Typ 2** nimmt weltweit zu (1). In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (2). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (3). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (4). Die **Substanzklasse der Gliflozine** soll die Therapiemöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitern. Mit **Empagliflozin** wurde nach Dapagliflozin und Canagliflozin am 15.08.2014 (5) ein dritter SGLT-2-Inhibitor in den deutschen Markt eingeführt. Es ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen (6). Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich zunächst auf die durch das Verfahren vorgegebene Fragestellung B1. Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG darin überein, dass nur für Fragestellung B1, nicht aber für die Fragestellungen A, B2, C und D, relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt wurden. Im Anschluss werden von der AkdÄ die für alle Fragestellungen relevanten Sicherheitsdaten kommentiert.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier: Modul 4B, S. 101 + 102	**<u>Zur Fragestellung B1</u>** **Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit Metformin** **A) Studie 1245.28 (7)** **Studiendesign** In Studie 1245.28 wurden Patienten mit einem <u>HbA_{1c}-Wert</u> zwischen ≥ 7 % und ≤ 10 % und unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen. 76 % der Patienten hatten HbA_{1c}-Werte < 8,5 %. Die Leitlinien empfehlen einen allgemeinen Zielkorridor für das HbA_{1c} von 6,5 % bis 7,5 %. Abhängig von Faktoren wie bspw. Alter, Begleiterkrankungen und Hypoglykämieneigung sollten ggf. auch Werte im Bereich von 7,5 % bis 8 % oder sogar darüber toleriert werden. Eine HbA_{1c}-Senkung < 7 % wird mit Sulfonylharnstoffen (SH) in der Regel nicht empfohlen (4). Eine (heute empfohlene) individualisierte Therapie war in der Studie 1245.28 nicht vorgesehen. Ob alle der in die Studie 1245.28 eingeschlossenen Patienten nach den derzeitigen Leitlinienempfehlungen (4;8) einer Therapieintensivierung bedurften, ist unklar.	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier: Modul 4B, S. 100 IQWiG Nutzenbewertung, S. 19–21 Dossier:	Damit ist möglich, dass Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine weitere Intensivierung der Therapie keinen Nutzen hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen erwarten ließ, sondern vielmehr eine Zunahme des Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien im Vergleichsarm mit Glimepirid (vgl. auch AkdÄ-Stellungnahmen zu Sitagliptin, Saxagliptin, Canagliflozin (9–11)). In Studie 1245.28 wurde Glimepirid (orientiert an einem Nüchternblutzucker-Zielwert von 110 mg/dl) titriert, während die Dosierung von Empagliflozin fix mit 25 mg täglich erfolgte. Obgleich Hypoglykämien nicht nur während und kurz nach der Titrationsphase unter Glimipirid deutlich häufiger auftraten, kann aus Sicht der AkdÄ der reine Effekt des Wirkstoffes nicht ausreichend von Effekten des Strategievergleiches (Fixdosis versus Titration) getrennt werden. Eine ausreichende Trennung von Wirkstoff- und Strategie-Effekt wird auch durch die Orientierung an einem starren und verhältnismäßig niedrigen Blutzucker-Zielwert behindert. So wurde in Studie 1245.28 die Glimepirid-Dosierung im Fall einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle, die als Nüchternblutzucker > 110 mg/dl definiert war, im vier-wöchigen Abstand bei allen Patienten	Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1].

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4B, S. 100 Dossier: Modul 4B, S. 499–502 IQWiG Nutzenbewer-	(unabhängig von Alter, Begleiterkrankungen etc.) erhöht, wenn nach Ermessen des Prüfarztes kein Hypoglykämie-Risiko bestand. Dies entspricht nicht mehr dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur optimalen Therapieführung beim Typ-2-Diabetes, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert ist (4;8) und es bleibt unklar, ob dieses Vorgehen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten adäquat war. Zudem wurde Empagliflozin in der Studie 1245.28 <u>nicht gemäß der Zulassung eingesetzt</u>. Diese sieht einen Behandlungsbeginn mit 10 mg täglich vor und eine Erhöhung auf 25 mg täglich nur dann, wenn erstens eine engere Blutzucker-Kontrolle nötig ist und zweitens das Arzneimittel vertragen wird. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hält die Ergebnisse aus Studie 1245.28 für übertragbar und beansprucht mittels Verweis auf zwei indirekte Vergleiche für Empagliflozin 10 mg, in Kombination mit Metformin, einen vergleichbaren Zusatznutzen wie für 25 mg in Kombination mit Metformin. Die AkdÄ schließt sich diesbezüglich der Meinung des IQWiG an, dass der angestellte Vergleich keine ausreichende Aussage über den Nutzen einer Behandlung mit 10 mg Empagliflozin geben kann. Die AkdÄ hält insbesondere die Studie	Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3].

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tung, S. 22 Dossier: Modul 4B, S. 503–507	1218.20 für nicht geeignet, um sie als Brückenkomparator heranzuziehen, und hat sich hinsichtlich der Aussagekraft dieser Studie bereits in ihrer Stellungnahme zu Linagliptin geäußert (12). Es wird jedoch eingeräumt, dass die Ergebnisse für die Endpunkte Hypoglykämien, Gewicht und Blutdruck bei Übertragung der Ergebnisse von der 25-mg- auf die 10-mg-Dosierung vermutlich nicht so stark differieren werden, dass sich daraus eine grundsätzlich andere Beurteilung des Zusatznutzens (durch die AkdÄ) ergeben würde. Es kann vermutet werden, dass die Ergebnisse aus der Anwendung von Empagliflozin 25 mg die Hypoglykämierate (zuungunsten der 10-mg-Dosierung) und die Reduktion von Gewicht und Blutdruck (zugunsten der 10-mg-Dosierung) im Vergleich mit der niedrigeren Dosierung eher überschätzen. Die diesbezüglichen Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich des pU bzw. aus der Studie 1245.23 (13;14), die vom pU nicht berücksichtigt wurde, können dies aber nicht für alle Endpunkte bestätigen. **Endpunkte** $\underline{HbA_{1c}}$: Primärer Endpunkt der Studie war die Senkung des HbA_{1c}	Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.—Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Em-

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach zwei Jahren. Die AkdÄ ist der Ansicht, dass der HbA_{1c}-Wert kein patientenrelevanter Endpunkt ist (15). Demzufolge sollten für den Nachweis der Wirksamkeit auf patientenrelevante Endpunkte Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, zu mikrovaskulären Folgekomplikationen und zur Gesamtmortalität vorgelegt werden (16;17). Es ist zu bemängeln, dass ausreichende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen. Die Harnzucker-Selbstkontrolle ist eine in Deutschland etablierte Methode, für die ein Effekt in Bezug auf die Senkung des HbA_{1c} gezeigt werden konnte (18). Aus Sicht der AkdÄ kann mittels der Evidenz aus den Zulassungsstudien nicht beantwortet werden, ob bzw. inwieweit sich die fehlende Möglichkeit zur Harnzucker-Kontrolle bei Therapie mit Gliflozinen im klinischen Alltag als Nachteil gegenüber der Behandlung mit anderen Antidiabetika erweisen könnte.	pagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Thera-

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienkollektiv Die AkdÄ hätte im Dossier 4B Angaben zu den vaskulären Vorerkrankungen und den bereits vorliegenden diabetestypischen Folgeerkrankungen des Studienkollektivs der Studie 1245.28 erwartet. Diese gehen aus den umfangreichen Dokumenten jedoch nicht hervor. **Fazit** Wegen der unter „Studiendesign“ und „Endpunkte“ kritisierten Aspekte ist die vorgelegte Studie 1245.28 aus Sicht der AkdÄ nicht geeignet, den Zusatznutzen von Empagliflozin versus Glimepirid in der Kombination mit Metformin zu belegen.	pieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser pati-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		entenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nichtschwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insge-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		samt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkompara-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tor: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier: Modul 4B, S. 513–515 IQWiG Nutzenbewertung, S.6; S. 63–64	**B) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin** Der pU setzt voraus, dass die Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg täglich, in Kombination mit Metformin, konsistent seien und beurteilt die HbA_{1c}-Senkung durch Empagliflozin als mit Glimepirid vergleichbar. Der pU sieht durch Studie 1245.28 Vorteile in der Reduktion von Gewicht und Blutdruck sowie der Häufigkeit von (schweren, bestätigten und symptomatischen) Hypoglykämien belegt. Als Nachteil wird das häufigere Auftreten von Genitalinfektionen unter Empagliflozin angeführt. In seiner Abwägung von Zusatznutzen und Risiken kommt der pU zu der Bewertung, dass Empagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Glimepirid in der Add-on-Therapie mit Metformin besitzt. Das IQWiG berücksichtigt die Studie 1245.28 nicht, würde aber selbst bei deren Berücksichtigung daraus keinen Zusatznutzen von Empagliflozin ableiten. Laut IQWiG stünden dem Vorteil hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Niere und Harnwege, Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden UAW (SUE insgesamt) gegenüber. Die geringere Häufigkeit von Hypoglykämien unter Empagliflozin	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	25 mg plus Metformin im Vergleich mit Glimepirid 1–4 mg plus Metformin in Studie 1245.28 sowie Vorteile hinsichtlich Blutdruck und Gewichtsreduktion sind aus Sicht der AkdÄ nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Glimepirid in der Kombinationsbehandlung mit Metformin zu begründen. Aus Sicht der AkdÄ wären hierzu Daten zum Einfluss von Empagliflozin auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, zu mikrovaskulären Folgekomplikationen und vollständige Daten zur Lebensqualität vorzulegen. Zudem kann das Schadenspotenzial von Empagliflozin aus Sicht der AkdÄ noch nicht ausreichend beurteilt werden, da Langzeitdaten fehlen. **Fazit** Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten stimmt die AkdÄ im Ergebnis dem IQWiG in der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Fragestellung B1 zu.	
Dossier: Modul 4B,	**C) Sicherheit von Empagliflozin** Es liegen bisher keine Daten aus Studien mit einer Dauer von mehr als zwei Jahren vor. Eine Studie zur Gesamtmortalität und **kardiovaskulären Sicherheit** (Studie 1245.5) von Empagliflozin wird voraussichtlich erst im ersten Quartal 2015 abgeschlossen	Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 520	sein. Die Ergebnisse zur vergleichenden Sicherheit im Dossier des Herstellers stützen sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der Studie 1245.28. Auch in den Safety Populationen (vgl. (6) ab S. 62 ff.) bestätigte sich das höhere Risiko von Genitalinfektionen unter Empagliflozin. Zudem zeigte sich u. a. ein Signal für eine deutliche Erhöhung der Leberenzyme sowie als weiteres Risikosignal ein numerisches Ungleichgewicht in der Anzahl der Nieren- und Blasenkarzinome, für die zum jetzigen Zeitpunkt jeweils nicht bekannt ist, ob ein Kausalzusammenhang besteht. Bei Patienten über 75 Jahre zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko für eine Volumendepletion, Harnwegsinfektion und für Nierenfunktionsstörungen. Daher rät das CHMP vom Einsatz von Empagliflozin bei Patienten im Alter über 75 Jahre ab. Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung ist Empagliflozin mit einer erhöhten Rate von UAW verbunden und wird vom CHMP ebenfalls nicht empfohlen. Laut IQWiG zeigte eine Auswertung der Studie 1245.28 nach Systemorganklassen, dass Empagliflozin in Kombination mit Metformin häufiger (14,5 %) zu Erkrankungen der Niere und Harnwege führt als Glimepirid in Kombination mit Metformin (7,1 %). Da-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten des pU, die es ermöglichten, diese Angabe nachzuvollziehen, liegen der AkdÄ leider nicht vor. **Fazit** Eine endgültige Bewertung des Risikos von Empagliflozin ist vor dem Hintergrund der noch fehlenden Daten, insbesondere zur renalen und kardiovaskulären Sicherheit, derzeit nicht möglich.	

Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M, Wolf G, Muller UA: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.

2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.

3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.

4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editors: Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.

5. Lauer-Fischer GmbH: WINAPO® SQL Lauer-Taxe: http://www2.lauer-fischer.de/home/. Stand: 1. Dezember 2014.

6. European Medicines Agency (EMA): Jardiance® - Empagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002677/0000, Doc.Ref.: EMA/CHMP/137741/2014. London, 20. März 2014.

7. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC: Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 691-700.

8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55: 1577-1596.

9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.

10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Canagliflozin, Nr. 225, A14-12, Version 1.0, 12.06.2014. Berlin, Stand 7. Juli 2014.

12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012. Berlin, Stand: 21. Dezember 2012.

13. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC et al.: Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2014; 37: 1650-1659.

14. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC et al.: Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (inclusive supplementary data). Diabetes Care 2014; 37: 1650-1659.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011, Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.

16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013. Berlin, Stand 5. April 2013.

17. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014. Berlin, Stand 5. Juni 2014.

18. Muller N, Stengel D, Kloos C, Ristow M, Wolf G, Muller UA: Improvement of HbA(1c) and stable weight loss 2 years after an outpatient treatment and teaching program for patients with type 2 diabetes without insulin therapy based on urine glucose self-monitoring. Int J Gen Med 2012; 5: 241-247.

6.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	26.11.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin Jardiance®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

2. Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, 1. und 2. Abschnitt	<u>Anmerkung:</u> Bezüglich der Vergleichbarkeit der 25mg und 10mg Dosis von Empaglifozin weist das IQWiG darauf hin, dass die deskriptive Beschreibung des longitudinalen Verlaufes der HbA1c Werte kein geeignetes Mittel darstellt, um die Äquivalenz der beiden Dosierungen zu belegen; als Begründung wird angeführt, dass keine datengestützte Auswertung durchgeführt wurde. Dies impliziert, dass im Falle einer solchen Auswertung, die die Vergleichbarkeit der beiden Dosierungen bestätigt, auch die Ergebnisse der 25mg Dosierung von Empagliflozin zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden könnten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sollte ergänzt werden, welche Methode , z.B. Heterogenitätsprüfung mittels Heterogenitäts- oder Interaktionstest oder Äquivalenzprüfung mittels Äquivalenz- oder Irrelevanzbereich, für welche End-	Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich (Empagliflozin 25 mg + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin) - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28).

2. Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkte geeignet erscheint, um eine Anwendbarkeit der Ergebnisse der 25 mg Dosierung auf die zugelassene 10 mg Dosierung von Empagliflozin belegen zu können.	Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht.

6.4 Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e. V.

Datum	27.11.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin
Stellungnahme von	*Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Canagliflozin/Metformin zu dem Ergebnis, dass für dieses Medikament weder in der Monotherapie noch in Kombinationstherapien ein Zusatznutzen belegt ist. Der BVND teilt diese Einschätzung nicht. Zur Begründung verweist der BVND auf die Stellungnahme der Deutschen Diabetologischen Gesellschaft vom 25.11.2014: Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-26) vom 13.11.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin im Auftrag des G-BA §35a SGB V Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Empagliflozin zu dem Ergebnis, dass für dieses Medikament weder in der Monotherapie noch in Kombinationstherapien ein Zusatznutzen belegt ist.	
Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht. Die DDG sieht in der insulinunabhängigen Wirkweise der Blutzuckersenkung durch selektive Hemmung des Sodiumglukosetransports (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere einen Zusatznutzen durch die nicht-Unterlegenheit der SGLT2 Inhi-	Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bitoren bezüglich der HbA1c-Senkung im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen und anderen oralen Antidiabetika sowie insbesondere durch die therapeutische Sicherheit bezüglich des Hypoglykämierisikos. Günstige weitere Effekte dieser Substanzklasse sind die klinisch relevante signifikante Reduktion des Blutdrucks und des Körpergewichts (1,2). Diese Einschätzung hat die DDG bereits in ihren früheren Stellungnahmen zur IQWiG Nutzenbewertung der SGLT-2 Hemmer Dapagliflozin und Canagliflozin dargelegt (3-5). Die DDG ist mit dieser Einschätzung auf einer Linie mit dem NICE in Großbritannien (National Institute for Health and Care Excellence), das eine positive Entscheidung zur Verschreibungs- und Erstattungsfähigkeit von Dapagliflozin für die Kombinationstherapie mit Metformin oder mit Insulin getroffen hat (6). Auch eine in Kürze erscheinende Aktualisierung des Positionspapiers der amerikanischen- (ADA) und europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) wird die SGLT2 Hemmer in den Therapiealgorithmus für den Typ 2 Diabetes integrieren, einige Positionen hierzu wurden bereits vorab veröffentlicht (7,8). Das IQWiG hat auch bei dieser Nutzenbewertung ausschließlich die Studienlage bewertet, die mit dem Zulassungstext der Fachinformation konform geht und hat daher die Mehrzahl der vorliegenden Studien bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die DDG hat diesbezüglich schon mehrfach zum Ausdruck ge-	des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[1].

[1] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bracht, dass dies kein plausibler und zielführender Umgang mit der Evidenz in Bezug auf die wissenschaftliche Bewertung einer Substanz ist. Für die Kombination Metformin plus Empagliflozin (zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff Glimepirid oder Glibenclamid) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die direkte Vergleichsstudie BI 1245.28 nicht verwertbar sei, da die Dosis von Glimepirid titriert worden sei und Empagliflozin als Fixdosis gegeben wurde (9). Das IQWiG kritisiert hierbei auch, dass für den Glimepiridarm ein Blutzuckerzielwert für die Titration vordefiniert worden sei, nicht jedoch für den Empagliflozinarm. Grundsätzlich müssen Sulfonylharnstoffe titriert werden, um das substanzspezifische Hypoglykämierisiko gering zu halten, wohingegen der Vorteil der SGLT2 Inhibitoren ja gerade darin besteht, dass sie in einer Standarddosierung verabreicht werden können. Das Studiendesign dieser Studie ist ein Standarddesign, wie es in zahlreichen anderen klinischen Studien auch verwandt wurde. Darüber hinaus war das Studiendesign mit den Zulassungsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) abgestimmt (10). Eine Titration ohne Definition eines Blutzuckerzielwertes ist in einer kontrollierten Studie schlichtweg unmöglich. Auch die Argumentation, dass durch eine anfänglich schnellere HbA1c-Absenkung in der Glimepirid-behandelten Gruppe mehr Hypoglykämien auftreten ist nicht stichhaltig. Zum einen sind es klassenspezifische Effekte der Sulfonylharnstoffe, die zu Hypoglykämien führen und die zu einer besonders ausgeprägten HbA1c-Senkung am Anfang der Thera-	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen unter-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pie im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika führen, zum anderen ist das Hypoglykämierisiko bereits bei sehr geringen Dosen von Glimepirid sehr ausgeprägt und nicht abhängig von der Glimepiriddosis oder dem HbA1c Ausgangswert (11-13). Es ist auch in keiner Weise nachvollziehbar oder wissenschaftlich begründbar, wie das IQWiG potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse wie Hypoglykämien mit nicht lebensbedrohlichen, vorübergehenden und leicht behandelbaren Nebenwirkungen wie Genitalinfektionen in Relation setzen kann und zu dem Schluss kommt, dass aus diesem Grund ein Zusatznutzen auszuschließen sei. Ferner hat das IQWiG die Vorteile der Blutdrucksenkung und des Gewichtsverlusts hierbei nicht berücksichtigt. Die DDG würde es begrüßen, wenn sich das IQWiG an international gültige und konsentierte wissenschaftliche Standards und Beurteilungskriterien hält und Innovationen offener gegenübersteht. Bislang hat das IQWiG keinem SGLT2 Hemmer einen Zusatznutzen attestiert. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass eine Sulfonylharnstofftherapie mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist (14). Das IQWiG gefährdet so möglicherweise Patienten und behindert die Weiterentwicklung medizinischer Standards in Deutschland.	sucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[2]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[3]. Dosiserhöhungen konn-

[2] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

[3] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[4]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[5] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass

[4] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[5] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[6] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem be-

[6] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	reits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlau-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[7]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Re-

[7] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[8]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere

[8] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereig-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[9] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[10] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

[9] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[10] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blut-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[11] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[12] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

[11] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[12] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[13] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Ge-

[13] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpre-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2013; 29(5):347-56

2. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 dia-betes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335-80

3. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html (Zugriff 24.11.2014)

4. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014_Stellungnahme_zum_IQWiG-Bericht_Fixkombi_Dapagliflozin_m._Metformin.pdf (Zugriff 24.11.2014)

5. http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_Stellungnahme_Canaglifozin_final_30062014.pdf (Zugriff 24.11.2014)

6. http://www.nice.org.uk/guidance/TA288 (Zugriff 24.11.2014)

7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96

8. Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for se-lecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. Diabetes Care. 2014;37(9):2647-59

9. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lan-cet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):691-700

10. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. Cardiovasc Diabe-tol. 2013;12:129

11. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53

12. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355(23):2427-43

13. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, von Eynatten M, Hehnke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycaemic Control, Linagliptin has Lower Hypoglycaemia Risk Than All Doses of Glimepiride, at All Time Points Over a 2-Year Trial. Diabetes Obes Metab 2014, accepted Nov 22, 2014

14. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, Mukherjee J, Currie CJ. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. Diabetes Obes Metab. 2014;16(11):1165-73

6.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	03. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragestellung B1: Empagliflozin plus Metformin, Nutzenbewertung, Seite 6 „(…) Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass selbst bei Berücksichtigung der Studie 1245.28 kein Zusatznutzen von Empagliflozin abgeleitet werden könnte. So stehen einem Vorteil bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber.“ GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG vertritt die Auffassung, dass durch die Berechnung von relativen Effektschätzern allein keinesfalls eine abschließenden Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses einer Substanz und damit seines möglichen Zusatznutzens getroffen werden kann, wie dies mit der Aussage im Bericht suggeriert wird. Für eine klinische Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden spielt die Häufigkeit der jeweiligen Ereignisse, der Schweregrad, Zeitverlauf, die Therapiebedürftigkeit, die mögliche Restitutio ad integrum sowie mögliche andere klinische Konsequenzen eine wichtige Rolle. Diese Abschätzung muss nach umfassender klinischer Würdigung und Beratung erfolgen.	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitda-

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussa-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ge hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämie-

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	risiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behand-

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegen-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Ver-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Ein-

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsicht-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) einge-

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

6.6 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e.V.

Datum	05.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Jardiance
Stellungnahme von	*Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung in der Diabetologie (AND) e. V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erkennt in seiner Nutzenbewertung A14-26 vom 13.11.2014 eine geringere Hypoglykämie-Rate zugunsten des SGLT-2-Hemmers Empgliflozin im Vergleich mit Glimepirid an, kommt aber dennoch zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen feststellbar ist. Diese Beurteilung bezieht das IQWiG sowohl auf die Monotherapie als auch auf unterschiedliche Ansätze der Kombinationstherapie unter Einschluss von Empagliflozin. Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme halten vor allem die Argumentation bezüglich der Kombinationstherapie mit Metformin/Empagliflozin (Fragestellung B1) für kritikwürdig. Ein Zusatznutzen ergibt sich besonders aus dem niedrigen Hypoglykämierisiko [1, 2] sowie der Reduktion von Blutdruck [3, 4] und Körpergewicht [4, 5]. Das IQWiG argumentiert, die Studie 1245.28 [6], die Empagliflozin 25 mg plus Metformin mit Glimepirid 1 bis 4 mg vergleicht, sei nicht ausreichend sicher interpretierbar. Die Titration von Glimepirid sei an einem einheitlichen Blutzuckerwert orientiert gewesen, ohne die Möglichkeit zur Dosisanpassung nach variablen Grenzwerten entsprechend einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Ebenso entspreche die initiale Gabe von 25 mg/Tag einer 2,5-fachen Initialdosis gegenüber der Zulassung. Dieser Bewertung kann schon deshalb nicht gefolgt werden, weil die Rahmenbedingungen dieser Zulassungsstudie mit der Euro-	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
päischen Zulassungsbehörde abgestimmt und von dieser genehmigt waren. Insofern hat aus damaliger Sicht nichts gegen die Empagliflozin-Dosierung von 25 mg gesprochen, die ebenso der Zulassung [7] entspricht wie die Dosierung der Vergleichsmedikation Glimepirid [8]. Für die Titration im Glimepirid-Arm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosisschritte 2, 3 und 4 mg/Tag vorgesehen, wobei ein Zielwert von ≤ 110 mg/dl als Orientierung diente. Dieser Zielwert liegt im mittleren Bereich des in der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Korridors von 100–125 mg/dl [9] und gibt keinen Anlass zu irgendeiner Kritik am Design der Studie. Weil Empagliflozin in einer festen Dosierung und Glimepirid Zielwert-gesteuert gegeben wurde, kritisiert das IQWiG, die Studie 1245.28 stelle einen Vergleich von zwei Therapieregimen und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Dem ist zu widersprechen: Beide Therapiearme wurden im Einklang mit der jeweiligen Zulassung und Fachinformation behandelt [7, 8]. Die Argumentation des IQWiG steht hier auch im Gegensatz zur Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin. Dort wurden zwei Studien als entscheidungsrelevant anerkannt, bei denen die Sulfonylharnstoff-Dosis ebenfalls, orientiert am Zielwert von ≤ 110	Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mg/dl, titriert worden war. Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen – so der G-BA – und den Sulfonylharnstoff entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspreche den Vorgaben der Fachinformation [10]. Schließlich führt das IQWiG an, die Patienten der Glimepirid-Gruppe seien im ersten Teil der Studie im Mittel deutlich niedrigeren HbA1c-Werten und damit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko ausgesetzt gewesen. Deshalb seien im Glimepirid-Arm überdurchschnittlich viele Ereignisse während und kurz nach der Titrationsphase der Studie aufgetreten. Die Autoren dieser Stellungnahme sind der Ansicht, dass die erhöhte Hypoglykämie-Rate im Glimepirid-Arm – unabhängig von der Studienphase – als Nachteil des Sulfonylharnstoffs zu interpretieren ist. Immerhin – so die IQWiG-Autoren wörtlich in ihrer Nutzenbewertung – „bleibt ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zugunsten von Empagliflozin im weiteren Verlauf der Studie erkennbar“. Damit erkennt das IQWiG die geringere Rate an Hypoglykämien unter Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid an, was damit durchaus Endpunkt-relevant ist. Allerdings, so das IQWiG weiter, stünden diesem Vorteil	Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachteile bei anderen unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese subjektive Einschätzung des IQWiG ist bei wissenschaftlicher Betrachtung nicht haltbar. Hierzu ein Blick auf die Studiendaten: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 119 (16 %) Patienten der Empagliflozin-Gruppe und bei 89 (11 %) Patienten der Glimepirid-Gruppe auf [6]. Hypoglykämische Episoden (Plasmaglukose ≤3•9 mmol/L [= 70,3 mg/dl] oder Fremdhilfe erforderlich) wurden bei 19 (2%) Patienten der Empagliflozin-Gruppe und bei 189 (24 %) Patienten der Glimepirid-Gruppe registriert [6]. Diese Zahlen führen zu einem weiteren wichtigen Aspekt für die Frage nach einem Zusatznutzen, nämlich der Therapiesicherheit. Das Hypoglykämie-Risiko spielt hier eine zentrale Rolle. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [11-14]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisungen [15]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [16-18]. Dem steht das niedrige Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit	Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Empagliflozin gegenüber, woraus sich ein eindeutiger Zusatznutzen ableitet. Auch die von Empagliflozin induzierte Gewichtsreduktion stellt einen Zusatznutzen dar. Generell gehen von einer Reduktion des Körpergewichts signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes führt Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, des Blutdrucks, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins – so das Ergebnis einer Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie [19]. Schließlich ist die mit der Anwendung von Empagliflozin assoziierte Blutdrucksenkung als Zusatznutzen zu bewerten. Bei Diabetes-Patienten wird mit Blick auf das generell erhöhte kardiovaskuläre Risiko eine Blutdrucksenkung auf < 140/85 mmHg oder auch < 140/80 mmHg empfohlen [9, 20, 21]. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes bezieht sich in ihrer Empfehlung eines Blutdruckziels < 140/80 mmHg explizit auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [9]. Zusammenfassend kritisieren die Autoren der vorliegenden Stellungnahme, dass das IQWiG Empagliflozin aufgrund nicht nachvollziehbarer Argumente einen Zusatznutzen für Patienten abspricht, nationale und internationale Leitlinien ignoriert und schlussendlich Patienten in Deutschland den Zugang zu einer international anerkannten Standardtherapie der Diabetes ver-	Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitda-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wehrt.	ten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussa-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ge hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämie-

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	risiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behand-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegen-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Ver-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Ein-

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsicht-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) einge-

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Ferrannini, E., et al., *Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2013. 36(12): p. 4015-21.
2. McGill, J.B., *The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review.* Diabetes Ther, 2014. 5(1): p. 43-63.
3. Haring, H.U., et al., *Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Diabetes Care, 2014. 37(6): p. 1650-9.
4. Oliva, R.V. and G.L. Bakris, *Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors.* J Am Soc Hypertens, 2014. 8: p. 330-339.
5. Rosenwasser, R.F., et al., *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes.* Diabetes Metab Syndr Obes, 2013. 6: p. 453-467.
6. Ridderstrale, M., et al., *Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. 2(9): p. 691-700.
7. *Fachinfomation Empgliflozin (Stand Mai 2014).*
8. *Fachinformation Glimepirid (Stand: Juli 2014).*
9. *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Ther-lang_Endversion_270813.pdf*
10. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013; verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.*
11. Bolen, S., et al., *Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus.* Ann Intern Med, 2007. 147(6): p. 386-99.
12. Briscoe, V.J. and S.N. Davis, *Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management.* Clin Diabetes, 2006. 24: p. 115-121.
13. Gabriely, I. and H. Shamoon, *Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized.* Cleve Clin J Med, 2004. 71(4): p. 335-42.
14. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Lancet, 1998. 352(9131): p. 854-65.
15. Budnitz, D.S., et al., *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans.* N Engl J Med, 2011. 365(21): p. 2002-12.
16. Zoungas, S., et al., *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death.* N Engl J Med, 2010. 363(15): p. 1410-8.
17. Whitmer, R.A., et al., *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.* JAMA, 2009. 301(15): p. 1565-72.
18. Yaffe, K., et al., *Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus.* JAMA Intern Med, 2013. 173(14): p. 1300-6.

19. Wing, R.R., et al., *Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2011. 34(7): p. 1481-6.

20. *Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 5, September 2010. Zuletzt geändert Mai 2013. Verfügbar unter http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001d.html.*

21. Ryden, L., et al., *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Eur Heart J, 2013. 34(39): p. 3035-87.

6.7 Stellungnahme Professor Forst.

Datum	07.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin
Stellungnahme von	*Prof. Dr. med. Thomas Forst* Haydnstrasse 10 55130 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6 FragestellungB1: Empagliflozin plus Metformin Aussage des IQWIG: "*Die Titration von Glimepirid war an einem einheitlichen Blutzuckerwert orientiert, eine Flexibilität des Arztes zur Titration nach variablen Grenzwerten entsprechend einer individuellen Nutzen Risiko Abwägung ist in der Anlage der Studie 1245.28 nicht erkennbar.*" Dieses Vorgehen ist als Standard in der Durchführung einer randomisierten klinischen Studie anzusehen. Titrationsschemata müssen in Studien zur Überprüfbarkeit der Effiziens einer Therapie bestmöglichst standardisiert werden. Wir hier eine individuelle Therapie nach Einschätzung des jeweiligen Prüfarztes angewendet ist eine Vergleichbarkeit der Therapiearme innerhalb einer Studie nicht mehr gewährleistet. In diesem Fall kann die Studie zur Wirksamkeitsbeurteilung zwei verschiedener Therapien nicht mehr herangezogen werden. Eine individualisierte Therapie mag für den individuellen Patienten sehr sinnvoll sein, kann aber im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie nicht zur Anwendung kommen. Dies sollte gerade den Autoren des IQWIG bekannt sein. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der

[11] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitda-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], $p < 0,001$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussa-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ge hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämie-

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	risiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behand-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegen-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Ver-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Ein-

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	legt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsicht-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) einge-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.
Seite 17 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *“Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Klinikmessung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag.“* Genau dieses standardisierte Vorgehen unterstreicht die Evidenz einer randomisierten Studie und hebt sie von den weit subjektiveren Kriterien einer Beobachtungsstudie ab! Dies kann daher nur für die hohe Qualität der Studie und nicht als Einschränkung der	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Relevanz gewertet werden. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 17 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *"Es ist ersichtlich, dass nur im Glimepiridarm, nicht jedoch im Empagliflozinarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dl) durchgeführt wurde. Die Studie 1245.28 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Es ist somit nicht sicher, ob die in der Studie beobachteten Effekte allein auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind.* Glimepirid und Empagliflozin sind zwei unterschiedliche Substanzklassen die gemäß einer sachgemäßen Anwendung zu unterschiedlichen Therapieregimen führen. Während unter einer Therapie mit Glimepirid eine Dosistitration zur Reduktion des Hypoglykämierisikos dringend zu empfehlen ist, ist eine Titration von Empagliflozin aufgrund des geringen Hypoglykämieriskos nicht zwingend erforderlich. Hieraus ergeben sich zwangsläufig unterschiedliche Therapieregime und es stellt sich tatsächlich die Frage ob Glimepirid eine sinnvolle Vergleichstherapie für Empagliflozin darstellt. Außer Frage bleibt jedoch, dass ein Therapieregime mit Empagliflozin im Vergleich zu Glimeperide gerade auch auf-	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
grund der unterschiedlichen Titrationsphase ein geringeres Hypoglykämierisiko aufweist. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 17 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *"So befanden sich zum einen in der Studie Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternplasmaglukosewert kein optimales Therapieziel darstellt (z. B. waren 21 % der Patienten der Studie 1245.28 65 Jahre und älter)."* Die Annahme des IQWIG das für Patienten über 65 Jahre ein Nüchternblutzucker von 110 mg/dl kein optimales Therapieziel darstellt ist medizinisch nicht nachvollziehbar. Kann diese Aussage des IQWIG mit Irgendetwas belegt werden?? Gibt es hierzu irgendeine Publikation oder eine Empfehlung in irgendeiner Leitlinie? Handelt es sich hierbei lediglich um eine Interpretation der IQWIG-Autoren? Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.
Seite 17 - 18 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *"Zum anderen hatten fast 60% der Studienteilnehmer bereits einen HbA1c-Ausgangswert im von < 8%*	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Angaben zum Anteil der Patienten mit HbA1c-Ausgangswert < 7,5 % oder < 7 % fehlen).“ Auch diese Aussage des IQWIG kann nicht nachvollzogen werden. Ist bei Patienten mit einem HbA1c < 8% ein Nüchternblutzuckerspiegel von 110 mg/dl kein optimales Therapieziel? Auch hier wäre ein Quellverweis sehr hilfreich. Oder handelt es sich um ein persönliches Postulat der IQWIG-Autoren? Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 18 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *“Durch das verwendete Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration wird unter Glimepirid der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12) abgesenkt. Im Empagliflozinarm ist initial eine deutlich geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die Differenz der Messwerte zwischen dem Empagliflozinarm und dem Glimepiridarm ist nach 12 Wochen am größten (ca. 0,2 Prozentpunkte). Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid.“* Hier spiegeln sich zwei grundlegende Unterschiede in der Thera-	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pie zwischen Glimepirid und Empagliflozin wieder. Gerade in der Titrationsphase ist die hohe blutzuckersenkende Potenz von Glimeprid mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert. Gerade in dieser entscheidenden und kritischen Therapiephase ist die Glimepridtherapie mit einem hohen Hypoglykämierisiko verbunden ist. Wie in zahlreichen Studien belegt, kommt es unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen, wie eben auch Glimepirid, häufig bereits innerhalb weniger Monate zu einem erheblichen Wirkverlust und damit zu einer Abnahme der Blutzuckerkontrolle, und damit verbunden natürlich auch des Hypoglykämieriskos. Wie durch das IQWIG absolut korrekt angemerkt, ist ab Studienmitte die Senkung des HbA1c unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Dennoch bleibt auch ab Studienmitte das Hypoglykämierisko unter Empagliflozin geringer als unter Glimepirid. Bessere Blutzuckersenkung bei geringerem Hypoglykämierisko bereits nach wenigen Monaten Therapie ist zweifellos als Zusatznutzen für Empagliflozin zu bewerten. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 18 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *“Insgesamt stellt die Studie 1245.28 einen Vergleich von 2 Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Die beobachtete rasche und deutliche Absenkung ist mit einem höheren Hypoglykämierisiko verbunden, und ein wiederum damit verbundener Ein-*	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fluss auf die beobachtete Hypoglykämierate unter Glimepirid ist nicht auszuschließen. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar." Die Aussage dieses Abschnitts in der Relevanzbewertung der Studie 1245.28 erscheint sinnfrei. Die Unterschiede in den Wirkmechanismen der beiden Substanzen ziehen unterschiedliche Therapiestrategien und ein unterschiedliches Hypoglykämierisiko auch in der Titrationsphase nach sich. Gerade hierin ist einer der Vorteile einer Therapie mit Empagliflozin zu sehen. Auch wenn die Wirkmechanismen der beiden Substanzen sich nicht den IQWIG-Regularien unterziehen, kann dies nicht zu einer Ignorierung des geringeren Hypoglykämierisikos unter Empagliflozin führen. Klar ist das eine Therapie(strategie) mit Empagliflozin zu weniger Hypoglykämien führt als eine Therapie(strategie) mit Glimepirid. Sulfonylharnstoffe, wie auch Glimepirid, sind durch eine starke temporäre Blutzuckersenkung mit hohem Hypoglykämierisiko charakterisiert. Bereits nach kurzer Therapiedauer tritt häufig ein Therapieversagen mit einem dann zurückgehenden Hypoglykämierisiko einher. Dies ist jedoch kein Vorteil der Substanz sondern Folge der Therapieerschöpfung unter Glimepirid. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 19 Einschätzung der Relevanz der Studie	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aussage des IQWIG: *"Für die als valide und patientenrelevant zu betrachtende Auswertung von symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukosekonzentration < 54 mg/dl) lagen keine entsprechenden Auswertungen vor."* Zur Begriffsklärung sollte hier erwähnt werden, dass eine symptomatische Hypoglykämie durch die Symptome und nicht durch einen absoluten Blutzuckerwert definiert ist. Hierbei ist ein Blutzucker < 54 mg/dl irrelevant. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 19 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *„Als „bestätigt" wurde in der Studie 1245.28 jedes hypoglykämisches Ereignis definiert, das entweder mit einer Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl verbunden war, oder bei dem Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen notwendig wurde."* Dies eine absolut konservative Definition der Hypoglykämie und entstammt den Kriterien der Amerikanischen Diabetsgesellschaft. Es handelt sich um eine international anerkannte Definition (allerdings nicht um eine IQWIG-Definition), die als bei weitem konservativer einzuschätzen ist als die IQWIG-Definition einer symptomatischen (patientenrelevanten) Hypoglykämie. Bei Zählung symptomatischer, unbestätigter Hypoglykämien besteht ein hohes Risiko der Erfassung von Hypoglykämien die in Wahrheit gar kei-	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ne sind. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Seite 19 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *„Diese Definition beinhaltet auch asymptomatische Ereignisse, die als nicht patientenrelevant zu betrachten sind.“* Diese Aussage ist grob falsch und darf so nicht stehen bleiben. Es gibt Patienten die auch sehr niedrige Blutzuckerwerte nicht oder schlecht wahrnehmen. Auch wenn diese Hypoglykämien asymptomatisch verlaufen besteht hier ein großes Risiko für Bewußtseinsstörungen bis hin zum plötzlichen Bewußtseinsverlust. Dies ist absolut patientenrelevant und für den Patienten unter Umständen lebensgefährlich. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.
Seite 19 Einschätzung der Relevanz der Studie Aussage des IQWIG: *“In Abbildung 2 ist der kumulative Anteil von Patienten dargestellt, bei denen mindestens eine bestätigte Hypoglykämie auftrat. Es lässt sich erkennen, dass im Glimepiridarm besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auftraten. Auch nach der 40. Woche / nach dem*	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tag 280 (nachdem sich die HbA1c-Werte beider Arme angeglichen hatten) traten bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid allerdings häufiger zum ersten Mal auf als im Empagliflozinarm.“ Auch nach der 40. Woche, nach dem die Blutzuckersenkende Wirkung vom Glimepiride schlechter als unter Empagliflozin geworden ist, treten Hypoglykämien unter Glimepiride häufiger auf als unter Empagliflozin. Stärkere Blutzuckersenkung bei geringerem Hypoglykämierisiko ist ohne Zweifel ein patientenrelevanter Vorteil. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	
Zusammenfassend entspricht damit die Studie möglicherweise nicht den durch das IQWIG selbst erdachten Kriterien, sehr wohl aber allgemein anerkannten internationalen Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit unterschiedlicher Substanzen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Es ist ernüchternd das das IQWIG erneut ungehindert nach selbstherrlichen Kriterien eine Bewertung einer Studie vornimmt, die nach Auffassung nationaler und internationaler Experten und Fachgesellschaften den patientenrelevanten Vorteil einer Therapie mit Empagliflozin gegenüber Glimepirid zweifelsfrei belegt. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ist uneingeschränkt zum Nutzenbeleg von Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid anzuerkennen.	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

6.8 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	05. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstr. 1 D - 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 17. November 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Empagliflozin (Jardiance®) von Boehringer Ingelheim zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 alleine oder in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit nicht gegeben werden kann oder diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken, veröffentlicht [1]. Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden für die jeweiligen Kombinationen mit Empagliflozin als zu prüfende Therapie bestimmt [2]: 1) in der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird: **Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)** 2) in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)** **(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzu-**	Für die Monotherapie mit Empagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
setzen.) 3) in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: **Metformin + Humaninsulin** **(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)** 4) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) **Metformin + Humaninsulin** **(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)** In seinem Bewertungsbericht kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass aus unterschiedlichen Gründen in keiner der untersuchten Indikationen ein Zusatznutzen von Empagliflozin belegt ist. 1) In der Monotherapie mit **Empagliflozin,** wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, legt der Hersteller nach Ansicht des IQWiG keine relevanten Daten vor zum Vergleich mit der ZVT [1]. Der Hersteller überträgt den Zusatznutzen in der Monotherapie aus dem Vorteil der Zweifachkombination von Empagliflozin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin aus seinem Modul 4B [3].	<u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u> <u>b1) In der Zweifachkombination mit Metformin</u> Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28**

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2) Für die Kombination **Empagliflozin 25 mg + Metformin** legt der Hersteller die direkt vergleichende randomisierte Studie 1245.28 vor. In der Studie wurde Empagliflozin 25 mg + Metformin mit Glimepirid + Metformin über 104 Wochen verglichen. Dabei wurde Glimepirid + Metformin gemäß Fachinformation auf Basis der Nüchternplasmaglukose in 1 mg-Schritten titriert [4,5]. Für Empagliflozin 25 mg + Metformin wurde die Verblindung durch eine Scheintitration im Double-dummy-Design sichergestellt. Da eine Titration nur im Glimepirid-Arm stattgefunden hat, stellt die Studie 1245.28 nach Ansicht des IQWiG einen Vergleich zweier Therapieregimen (Therapiestrategie plus Wirkstoff) und nicht allein zweier Wirkstoffe dar und kann daher nicht ausreichend sicher interpretiert werden [1]. Des Weiteren argumentiert das IQWiG, dass die verwendete Startdosis von Empagliflozin 25 mg zu hoch sei. Gemäß den Angaben in der Fachinformation [6,7] beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg/Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. In der Kombination **Empagliflozin 10 mg + Metformin** legt der Hersteller zwei adjustierte indirekte Vergleiche über die Brü-	In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ckenkomparatoren Empagliflozin 25 mg (indirekter Vergleich I) und Linagliptin 5 mg (indirekter Vergleich II) vor. Der Sponsor der verwendeten Studien (1245.28, 1275.1 und 1218.20) war jeweils Boehringer Ingelheim, wodurch eine Auswertung der Studiendaten auf Patientenebene möglich war [5]. Am indirekten Vergleich I (Empagliflozin 10 mg vs. Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1-4 mg, jeweils + Metformin über 52 Wochen) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass der Studienpool zum Vergleich von Empagliflozin 10 mg mit Empagliflozin 25 mg nicht vollständig war. So wurde vom Hersteller nur die 52-wöchige Studie 1275.1 und nicht die 24-wöchige Studie 1245.23 mitsamt Verlängerungsstudie 1245.31 eingeschlossen. Der Hersteller begründet den Ausschluss der Studie 1245.23 damit, dass die Studien aufgrund der unterschiedlichen Dauer (Studie 1245.28: 52 bzw. 104 Wochen und Studie 1245.23: 24 Wochen) nicht für einen indirekten Vergleich in Frage kämen. Studie 1245.31 ist eine Extensionsstudie von Studie 1245.23 und wurde aufgrund von Selektionseffekten vom Hersteller ausgeschlossen [5]. Zusätzlich vergleicht Studie 1245.28 gemäß IQWiG unterschied-	Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht wer-

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
liche Therapieregime. Der indirekte Vergleich II (Empagliflozin 10 mg vs. Linagliptin 5 mg vs. Glimepirid 1-4 mg, jeweils + Metformin über 52 Wochen) wird vom IQWiG nicht anerkannt, weil Studie 1218.20 bereits in der Nutzenbewertung von Linagliptin bemängelt wurde und weil die Studien ebenfalls unterschiedliche Therapieregime untersuchen. 3) In der Kombination **Empagliflozin + mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel** legt der Hersteller keine relevanten Daten vor zum Vergleich mit der ZVT [1]. Der Hersteller überträgt den Zusatznutzen in der Monotherapie aus dem Vorteil der Zweifachkombination von Empagliflozin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin aus seinem Modul 4B [3]. 4) In der Kombination **Empagliflozin + Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)** legt der Hersteller keine relevanten Daten vor zum Vergleich mit der ZVT [1]. Der Hersteller überträgt den Zusatznutzen in der Monotherapie aus dem Vorteil der Zweifachkombination von Empagliflozin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin aus seinem Modul 4B [3].	den. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behand-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden uner-

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist.

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I**

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vier-

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studien-

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird. Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre. Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre. Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Zeile 14-26 Zeile 28-34	In Studie 1245.28 wurde Glimepirid gemäß der deutschen Fachinformation dosiert und titriert. Empagliflozin hingegen wurde direkt in der höheren Dosis ohne Titration verabreicht. Dies veranlasste das IQWiG zu zweierlei Kritik: 1. Zum einen liegt laut IQWiG nun ein Vergleich zweier Therapieregime (Therapiestrategie plus Wirkstoff) vor und eine Interpretation der Ergebnisse sei nicht ausreichend sicher auf die Wirkstoffe zurückzuführen. In vorigen Bewertungen von oralen Antidiabetika wurde bemängelt, dass Sulfonylharnstoffe nicht gemäß Zulassung dosiert und titriert wurden [8]. Die Wirkung eines Arzneimittels basiert auf dem Zusammenspiel aus Therapiestrategie und Wirksamkeit. Die Wirkung von Glimepirid ist durch die Titration in Studie 1245.28 dargestellt . Nach Ansicht von Novo Nordisk ist die Betrachtung der Wirkung und nicht ausschließlich nur der Wirksamkeit eines Arzneimittels zielführend. Andernfalls können zwei Therapien mit unterschiedlichen Therapieregimen nicht zu-	Siehe Ausführungen Seite 277 ff.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, Zeile 18-24	lassungskonform verglichen werden . 2. Zum anderen bemängelt das IQWiG, dass Empagliflozin nicht gemäß Fachinformation zunächst in der 10 mg-Dosierung verabreicht wurde sondern direkt in der höheren 25 mg-Dosierung. Hier ist anzumerken, dass die Fachinformation kein Titrationsschema vorsieht, sondern lediglich empfiehlt, zunächst die niedrigere Dosierung anzuwenden: *„Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden.“ [7].* Im Zulassungsprozess eines Medikaments werden die Studien in Absprache mit der EMA geplant und durchgeführt. Auf Grundlage dieser Studien wird im Anschluss die Fachinformation erstellt. Es kann also umgekehrt davon ausgegangen werden, dass die zulassungsrelevanten Studien das in der Fachinformation empfohlene Therapieregime hinreichend abdecken. Studie 1245.28 zeigt demnach die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoff, wenn es gemäß Fachinformation in der höheren 25 mg-Dosierung verabreicht wird. Auch im Methodenpapier des IQWiG werden Studien, die vom Zulassungstext abweichen nicht	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	grundsätzlich ausgeschlossen: „*Ist für solche Studien allerdings hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können die Ergebnisse dieser Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden.“* [9]. Aus medizinischer Sicht gibt es keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass Patienten, die „*Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen“ [7]* sich wesentlich von den Patienten aus Studie 1245.28 unterscheiden und somit die Ergebnisse nicht übertragbar wären. Vorgeschlagene Änderung: Nach Ansicht von Novo Nordisk bietet Studie 1245.28 Evidenz und Validität für die Ableitung eines Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber Glimepirid. .	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Zeile 10-25	Das IQWiG erkannte in seiner Bewertung von Empagliflozin den vorgelegten indirekten Vergleich I wegen Unvollständigkeit des Studienpools nicht an. Ein Vergleich über Studie 1245.23 (24 Wochen) und 1245.28 (52/104 Wochen) wäre verzerrt, da die Studien aufgrund der unterschiedlichen Dauer inhomogen sind. Eine Einschätzung zur Validität der Studie 1245.31 kann seitens Novo Nordisk mangels weiterer Informationen zum Studiendesign nicht beurteilt werden. Verlängerungsstudien mit freiwilliger Teilnahme, bei denen nicht neu randomisiert wird haben allerdings grundsätzlich die Problematik, dass ihnen ein hohes Verzerrungspotenzial zugrunde liegt. Dies liegt daran, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung die Therapie nicht mehr fortführen wollen. Somit entsteht eine potentielle Imbalance zwischen den Behandlungsarmen. Die Entscheidung, ob Daten aus einer solchen Studie in einen Vergleich mitaufgenommen werden können, sollte daher individuell getroffen werden. Die präsentierten indirekten Vergleiche wurden trotz Auswertung auf Patientenebene und damit höherer Aussagekraft nicht akzeptiert.	Siehe Ausführungen Seite 286 ff.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Novo Nordisk ist der vorgelegte indirekten Vergleich I anwendbar um zur Bewertung des Zusatznutzen beizutragen - zumal er aufgrund der Auswertung anhand von Patientendaten über eine höhere Aussagekraft verfügt, als herkömmliche indirekte Vergleiche.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version: Version 1.0; IQWiG-Berichte - Nr. 254; Auftrag A 14-26. Stand: 13.11.2014. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13_A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Version: Vorgang: 2014-08-15-D-123 Empagliflozin A10BX12. Stand: 09.2014. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie.
3. Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Empagliflozin (Jardiance®) - Modul 4A. Stand: 14.08.2014. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-591/2014-08-14_Modul4A_Empagliflozin.pdf.
4. AbZ Pharma. Fachinformation Glimepirid AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten. Stand: 07.2013. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: www.fachinfo.de (Zugriff nach Anmeldung für Fachkreise; Suchbegriff: "Glimepirid").
5. Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Empagliflozin (Jardiance®) - Modul 4B. Stand: 14.08.2014. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-592/2014-08-14_Modul4B_Empagliflozin.pdf.
6. Boehringer Ingelheim. Fachinformation - Jardiance® 10 mg Filmtabletten. Stand: 05.2014. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: www.fachinfo.de (Zugriff nach Anmeldung für Fachkreise; Suchbegriff: "Jardiance").
7. Boehringer Ingelheim. Fachinformation - Jardiance® 25 mg Filmtabletten. Stand: 05.2014. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: www.fachinfo.de (Zugriff nach Anmeldung für Fachkreise; Suchbegriff: "Jardiance").
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lixisenatid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version: Version 1.0; IQWiG-Berichte - Nr. 170; Auftrag A 13-11. Stand: 13.06.2013. [Zuletzt geprüft am: 01.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version: Version 4.1. Stand: 28.11.2013. [Zuletzt geprüft am: 03.12.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.

6.9 Stellungnahme Dr. Merker

Datum	08. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin
Stellungnahme von	*Dr. med. Ludwig Merker*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung A14-26 des IQWiG habe ich durchgelesen und erlaube mir, als praktisch tätiger Arzt, der aufgrund seiner Spezial-Ausrichtung tagein tagaus zahlreiche Menschen mit Diabetes betreut, kurz Stellung zu nehmen. Eingeschlossen in die Stellungnahme sind zahlreiche Rückmeldungen von betroffenen Patienten sowie eigene Erfahrungen im Umgang mit Empagliflozin. Der in dem Bericht erfolgte Vergleich zwischen der Nebenwirkung von Unterzuckerungen beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen zu der Nebenwirkung von Infektionen im Bereich des Harntrakt sowie des Genitale erscheint mir medizinisch nicht legitim. Unterzuckerungen können, und das ist weltweit unzweideutig dokumentiert, lebensgefährliche Folgen haben und im Einzelfall zum Tod führen. Eine solche Nebenwirkung mit Infektionen im Bereich des Harntrakt beziehungsweise des Genitale zu vergleichen, wo hier nachweisbar keine Lebensgefahr zu irgend einem Zeitpunkt dokumentiert worden ist, erscheint mir als Arzt, aber auch meinen Patienten nicht nachvollziehbar. Aus eigener Erfahrung Umgang mit Empagliflozin im praktischen Alltag ist mir erst eine Genital-Infektion berichtet worden, welche problemlos therapiert werden konnte und auch nicht zum Therapieabbruch mit Empagliflozin geführt hat. Dies geschah auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin, die von der deutlichen Besserung ihrer Stoffwechsellage, von besseren Blutdruckwerten und einer Gewichtsreduktion nachhaltig überzeugt war. Im übrigen erscheint mir das Thema der Unterzuckerungen nicht hinreichend gewürdigt, besondere werden die Unterzuckerungen unter Sulfonylharnstoffen in der Bewertung des IQWiG eher verharmlost. Dieses wird keinesfalls der Realität in der Versorgung von Patientinnen	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Patienten gerecht. Auch die Wertung des Einsatzes bei älteren Menschen mit Diabetes erfolgt in dem IQWig-Bericht eher willkürlich, die Findung eines Therapieziels bei dieser Patientengruppe erfolgt entsprechend der Leitlinien immer individuell, und keinesfalls orientiert an Laborwerten. Die von mir gewonnenen Erkenntnisse im Einsatz von Empagliflozin zeichnen sich durch eine hohe Akzeptanz seitens der Patientinnen und Patienten aus, die wesentlich nicht nur von der Senkung der Blutzuckerwerte gekennzeichnet sind, sondern auch von der Senkung des Körpergewichts, des Blutdrucks und der Senkung des Insulinverbrauchs, wenn Empagliflozin in der Kombination mit Insulin verordnet wird. Erstaunlicherweise kommen alle diese Effekte in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht vor. Es ist daher zu fordern, dass der gemeinsame Bundesausschuss insbesondere diese Effekte, die ganz wesentlich zum Wohl und zur Sicherheit der Patienten beitragen, hinreichend berücksichtigt, wenn er die vom IQWiG erstellte so genannte Nutzenbewertung berät.	erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrati-

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	onsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonyl-

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	harnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u>

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid.

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereig-

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blut-

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Ge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpre-

Stellungnehmer: Dr. med. Ludwig Merker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

6.10 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Datum	03.12.2015
Stellungnahme zu	Empagliflozin/ Jardiance®
Stellungnahme von	*Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und* *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)*

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zum IQWiG-Bericht
(Dossierbewertung A14-26) vom 13.11.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin im Auftrag des G-BA §35a SGB V

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Empagliflozin zu dem Ergebnis, dass für dieses Medikament weder in der Monotherapie noch in Kombinationstherapien ein Zusatznutzen belegt ist.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) teilen diese Einschätzung nicht.

Die DDG und die DGIM sehen in der insulinunabhängigen Wirkweise der Blutzuckersenkung durch selektive Hemmung des Sodiumglukosetransports (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere einen Zusatznutzen durch die nicht-Unterlegenheit der SGLT2 Inhibitoren bezüglich der HbA1c-Senkung im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen und anderen oralen Antidiabetika sowie insbesondere durch die therapeutische Sicherheit bezüglich des Hypoglykämie-risikos. Günstige weitere Effekte dieser Substanzklasse sind die klinisch relevante signifikante Reduktion des Blutdrucks und des Körpergewichts (1,2). Diese Einschätzung hat die DDG bereits in ihren früheren Stellungnahmen zur IQWiG Nutzenbewertung der SGLT-2 Hemmer Dapagliflozin und Canagliflozin dargelegt (3-5).

Die DDG und die DGIM sind mit dieser Einschätzung auf einer Linie mit dem NICE in Großbritannien (National Institute for Health and Care Excellence), das eine positive Entscheidung zur Verschreibungs- und Erstattungsfähigkeit von Dapagliflozin für die Kombinationstherapie mit Metformin oder mit Insulin getroffen hat (6). Auch eine in Kürze erscheinende Aktualisierung des Positionspapiers der amerikanischen- (ADA) und europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) wird die SGLT2 Hemmer in den Therapiealgorithmus für den Typ 2 Diabetes integrieren, einige Positionen hierzu wurden bereits vorab veröffentlicht (7,8).

Das IQWiG hat auch bei dieser Nutzenbewertung ausschließlich die Studienlage bewertet, die mit dem Zulassungstext der Fachinformation konform geht und hat daher die Mehrzahl der vorliegenden Studien bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die DDG und die DGIM haben diesbezüglich schon mehrfach zum Ausdruck gebracht, dass dies kein plausibler und zielführender Umgang mit der Evidenz in Bezug auf die wissenschaftliche Bewertung einer Substanz ist.

Für die Kombination Metformin plus Empagliflozin (zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff Glimepirid oder Glibenclamid) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die direkte Vergleichsstudie BI 1245.28 nicht verwertbar sei, da die Dosis von

Glimepirid titriert worden sei und Empagliflozin als Fixdosis gegeben wurde (9). Das IQWiG kritisiert hierbei auch, dass für den Glimepiridarm ein Blutzuckerzielwert für die Titration vordefiniert worden sei, nicht jedoch für den Empagliflozinarm.

Grundsätzlich müssen Sulfonylharnstoffe titriert werden, um das substanzspezifische Hypoglykämierisiko gering zu halten, wohingegen der Vorteil der SGLT2 Inhibitoren ja gerade darin besteht, dass sie in einer Standarddosierung verabreicht werden können. Das Studiendesign dieser Studie ist ein Standarddesign, wie es in zahlreichen anderen klinischen Studien auch verwandt wurde. Darüber hinaus war das Studiendesign mit den Zulassungsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) abgestimmt (10). Eine Titration ohne Definition eines Blutzuckerzielwertes ist in einer kontrollierten Studie schlichtweg unmöglich.

Auch die Argumentation, dass durch eine anfänglich schnellere HbA1c-Absenkung in der Glimepirid-behandelten Gruppe mehr Hypoglykämien auftreten ist nicht stichhaltig. Zum einen sind es klassenspezifische Effekte der Sulfonylharnstoffe, die zu Hypoglykämien führen und die zu einer besonders ausgeprägten HbA1c-Senkung am Anfang der Therapie im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika führen, zum anderen ist das Hypoglykämierisiko bereits bei sehr geringen Dosen von Glimepirid sehr ausgeprägt und nicht abhängig von der Glimepiriddosis oder dem HbA1c Ausgangswert (11-13).

Es ist auch in keiner Weise nachvollziehbar oder wissenschaftlich begründbar, wie das IQWiG potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse wie Hypoglykämien mit nicht lebensbedrohlichen, vorübergehenden und leicht behandelbaren Nebenwirkungen wie Genitalinfektionen in Relation setzen kann und zu dem Schluss kommt, dass aus diesem Grund ein Zusatznutzen auszuschließen sei. Ferner hat das IQWiG die Vorteile der Blutdrucksenkung und des Gewichtsverlusts hierbei nicht berücksichtigt.

Die DDG und die DGIM würden es begrüßen, wenn sich das IQWiG an international gültige und konsentierte wissenschaftliche Standards und Beurteilungskriterien hält und Innovationen offener gegenübersteht. Bislang hat das IQWiG keinem SGLT2 Hemmer einen Zusatznutzen attestiert. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass eine Sulfonylharnstofftherapie mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist (14). Das IQWiG gefährdet so möglicherweise Patienten und behindert die Weiterentwicklung medizinischer Standards in Deutschland.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DDG und die DGIM sehen in der insulinunabhängigen Wirkweise der Blutzuckersenkung durch selektive Hemmung des Sodiumglukosetransports (SGLT2) im proximalen Tubulus der Niere einen Zusatznutzen durch die nicht-Unterlegenheit der SGLT2 Inhibitoren bezüglich der HbA1c-Senkung im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen und anderen oralen Antidiabetika sowie insbesondere durch die therapeutische Sicherheit bezüglich des Hypoglykämierisikos. Günstige weitere Effekte dieser Substanzklasse sind die klinisch relevante signifikante Reduktion des Blutdrucks und des Körpergewichts (1,2). Diese Einschätzung hat die DDG bereits in ihren früheren Stellungnahmen zur IQWiG Nutzenbewertung der SGLT-2 Hemmer Dapagliflozin und Canagliflozin dargelegt (3-5).	Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.
Die DDG und die DGIM sind mit dieser Einschätzung auf einer Linie mit dem NICE in Großbritannien (National Institute for Health and Care Excellence), das eine positive Entscheidung zur Verschreibungs- und Erstattungsfähigkeit von Dapagliflozin für die Kombinationstherapie mit Metformin oder mit Insulin getroffen hat (6). Auch eine in Kürze erscheinende Aktualisierung des Positionspapiers der amerikanischen- (ADA) und europäischen Diabetesgesellschaft (EASD) wird die SGLT2 Hemmer in den Therapiealgorithmus für den Typ 2 Diabetes integrieren, einige Positionen hierzu wurden bereits vorab veröffentlicht (7,8).	
Das IQWiG hat auch bei dieser Nutzenbewertung ausschließlich die Studienlage bewertet, die mit dem Zulassungstext der Fachin-	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
formation konform geht und hat daher die Mehrzahl der vorliegenden Studien bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die DDG und die DGIM haben diesbezüglich schon mehrfach zum Ausdruck gebracht, dass dies kein plausibler und zielführender Umgang mit der Evidenz in Bezug auf die wissenschaftliche Bewertung einer Substanz ist.	
Für die Kombination Metformin plus Empagliflozin (zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff Glimepirid oder Glibenclamid) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die direkte Vergleichsstudie BI 1245.28 nicht verwertbar sei, da die Dosis von Glimepirid titriert worden sei und Empagliflozin als Fixdosis gegeben wurde (9). Das IQWiG kritisiert hierbei auch, dass für den Glimepiridarm ein Blutzuckerzielwert für die Titration vordefiniert worden sei, nicht jedoch für den Empagliflozinarm. Grundsätzlich müssen Sulfonylharnstoffe titriert werden, um das substanzspezifische Hypoglykämierisiko gering zu halten, wohingegen der Vorteil der SGLT2 Inhibitoren ja gerade darin besteht, dass sie in einer Standarddosierung verabreicht werden können. Das Studiendesign dieser Studie ist ein Standarddesign, wie es in zahlreichen anderen klinischen Studien auch verwandt wurde. Darüber hinaus war das Studiendesign mit den Zulassungsbehörden FDA (Food and Drug Administration) und EMA (European Medicines Agency) abgestimmt (10). Eine Titration ohne Definition eines Blutzuckerzielwertes ist in einer kontrollierten Studie schlichtweg unmöglich.	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23,

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration einge-

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Be-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereig-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blut-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Ge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpre-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.
Auch die Argumentation, dass durch eine anfänglich schnellere HbA1c-Absenkung in der Glimepirid-behandelten Gruppe mehr Hypoglykämien auftreten ist nicht stichhaltig. Zum einen sind es klassenspezifische Effekte der Sulfonylharnstoffe, die zu Hypoglykämien führen und die zu einer besonders ausgeprägten HbA1c-Senkung am Anfang der Therapie im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika führen, zum anderen ist das Hypoglykämierisiko bereits bei sehr geringen Dosen von Glimepirid sehr ausgeprägt und nicht abhängig von der Glimepiriddosis oder dem HbA1c Ausgangswert (11-13).	Siehe Ausführungen Seite 323 ff.
Es ist auch in keiner Weise nachvollziehbar oder wissenschaftlich begründbar, wie das IQWiG potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse wie Hypoglykämien mit nicht lebensbedroh-	Siehe Ausführungen Seite 323 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lichen, vorübergehenden und leicht behandelbaren Nebenwirkungen wie Genitalinfektionen in Relation setzen kann und zu dem Schluss kommt, dass aus diesem Grund ein Zusatznutzen auszuschließen sei. Ferner hat das IQWiG die Vorteile der Blutdrucksenkung und des Gewichtsverlusts hierbei nicht berücksichtigt.	
Die DDG und die DGIM würden es begrüßen, wenn sich das IQWiG an international gültige und konsentierte wissenschaftliche Standards und Beurteilungskriterien hält und Innovationen offener gegenübersteht. Bislang hat das IQWiG keinem SGLT2 Hemmer einen Zusatznutzen attestiert. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass eine Sulfonylharnstofftherapie mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist (14). Das IQWiG gefährdet so möglicherweise Patienten und behindert die Weiterentwicklung medizinischer Standards in Deutschland.	Aus der zitierten retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat 14 (Bannister et al 2014) der DDG) ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko der Gesamtmortalität von Sulfonylharnstoffen. Zum einen ist bei retrospektiven Beobachtungsstudien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen; zum anderen ist hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie die hier relevante Fragestellung nicht untersucht wurde, denn es wurde lediglich verglichen, inwiefern sich die Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber Patienten ohne Diagnose einer Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung unterscheidet. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden in der zitierten retrospektiven Studien nicht untersucht.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Raskin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2013; 29(5):347-56

2. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335-80

3. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme-detailansicht/article/stellungnahme-der-ddg-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-von-dapagliflozin.html (Zugriff 24.11.2014)

4. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/02062014_Stellungnahme_zum_IQWiG-Bericht_Fixkombi_Dapagliflozin_m._Metformin.pdf (Zugriff 24.11.2014)

5. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_Stellungnahme_Canaglifozin_final_30062014.pdf (Zugriff 24.11.2014)

6. http://www.nice.org.uk/guidance/TA288 (Zugriff 24.11.2014)

7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96

8. Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. Diabetes Care. 2014;37(9):2647-59

9. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(9):691-700

10. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:129

11. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53

12. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355(23):2427-43

13. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, von Eynatten M, Hehnke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycaemic Control, Linagliptin has Lower Hypoglycaemia Risk Than All Doses of Glimepiride, at All Time Points Over a 2-Year Trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov 26. doi: 10.1111/dom.12419. [Epub ahead of print]

14. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, Mukherjee J, Currie CJ. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea mono-therapy and matched, non-diabetic controls. Diabetes Obes Metab. 2014;16(11):1165-73

6.11 Stellungnahme Professor Schnell

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin / Jardiance®
Stellungnahme von	*Prof. Dr. Oliver Schnell* *Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München* *Ingolstädter Landstr. 1* *85764 München-Neuherberg* *oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de* *Prof. Dr. Hellmut Mehnert* *Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München* *Ingolstädter Landstr. 1* *85764 München-Neuherberg* *Prof. Dr. Rüdiger Landgraf* *Deutsche Diabetes-Stiftung* *Staffelseestr. 6* *81477 München* *Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch* *Internist – Endokrinologie und Diabetologie* *Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München* *Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel* *Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erkennt in seiner Nutzenbewertung A14-26 vom 13.11.2014 eine geringere Hypoglykämie-Rate zugunsten des SGLT-2-Hemmers Empgliflozin im Vergleich mit Glimepirid an, kommt aber dennoch zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen feststellbar ist. Diese Beurteilung bezieht das IQWiG sowohl auf die Monotherapie als auch auf unterschiedliche Ansätze der Kombinationstherapie unter Einschluss von Empagliflozin. Die Autoren der vorliegenden Stellungnahme halten vor allem die Argumentation bezüglich der Kombinationstherapie mit Metformin/Empagliflozin (Fragestellung B1) für kritikwürdig. Ein Zusatznutzen ergibt sich besonders aus dem niedrigen Hypoglykämierisiko [1, 2] sowie der Reduktion von Blutdruck [3, 4] und Körpergewicht [4, 5].	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> <u>In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</u> Für die Monotherapie mit Empagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u> <u>b1) In der Zweifachkombination mit Metformin</u> Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	% der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapie-

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatz-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studi-

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereig-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blut-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Ge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpre-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird. b2) <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin</u> Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit einem ande-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ren blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u> Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</u> Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung:

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.
Das IQWiG argumentiert, die Studie 1245.28 [6], die Empagliflozin 25 mg plus Metformin mit Glimepirid 1 bis 4 mg vergleicht, sei nicht ausreichend sicher interpretierbar. Die Titration von Glimepirid sei an einem einheitlichen Blutzuckerwert orientiert gewesen, ohne die Möglichkeit zur Dosisanpassung nach variablen Grenzwerten entsprechend einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Ebenso entspreche die initiale Gabe von 25 mg/Tag einer 2,5-fachen Initialdosis gegenüber der Zulassung.	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.
Dieser Bewertung kann schon deshalb nicht gefolgt werden, weil die Rahmenbedingungen dieser Zulassungsstudie mit der Europäischen Zulassungsbehörde abgestimmt und von dieser genehmigt waren. Insofern hat aus damaliger Sicht nichts gegen die Empagliflozin-Dosierung von 25 mg gesprochen, die ebenso der Zulassung [7] entspricht wie die Dosierung der Vergleichsmedikation Glimepirid [8]. Für die Titration im Glimepirid-Arm waren nach einer Anfangsdosis von 1 mg/Tag die Dosisschritte 2, 3 und 4 mg/Tag vorgesehen, wobei ein Zielwert von ≤ 110 mg/dl als Orientierung diente. Dieser Zielwert liegt im mittleren Bereich des in der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Korridors von 100–125 mg/dl [9] und gibt keinen Anlass zu irgendeiner Kritik am Design der Studie.	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weil Empagliflozin in einer festen Dosierung und Glimepirid Zielwert-gesteuert gegeben wurde, kritisiert das IQWiG, die Studie 1245.28 stelle einen Vergleich von zwei Therapieregimen und nicht allein zweier Wirkstoffe dar. Dem ist zu widersprechen: Beide Therapiearme wurden im Einklang mit der jeweiligen Zulassung und Fachinformation behandelt [7, 8]. Die Argumentation des IQWiG steht hier auch im Gegensatz zur Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Saxagliptin/Metformin. Dort wurden zwei Studien als entscheidungsrelevant anerkannt, bei denen die Sulfonylharnstoff-Dosis ebenfalls, orientiert am Zielwert von ≤ 110 mg/dl, titriert worden war. Saxagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen – so der G-BA – und den Sulfonylharnstoff entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren bzw. anhand eines Zielwertes in 3-wöchigen Schritten aufzudosieren, entspreche den Vorgaben der Fachinformation [10].	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.
Schließlich führt das IQWiG an, die Patienten der Glimepirid-Gruppe seien im ersten Teil der Studie im Mittel deutlich niedrigeren HbA1c-Werten und damit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko ausgesetzt gewesen. Deshalb seien im Glimepirid-Arm überdurchschnittlich viele Ereignisse während und kurz nach der Titrationsphase der Studie aufgetreten. Die Autoren dieser Stellungnahme sind der Ansicht, dass die erhöhte Hypoglykämie-Rate im Glimepirid-Arm – unabhängig von der Studienphase – als Nachteil des Sulfonylharnstoffs zu interpretieren ist.	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.
Immerhin – so die IQWiG-Autoren wörtlich in ihrer Nutzenbewer-	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tung – „bleibt ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zugunsten von Empagliflozin im weiteren Verlauf der Studie erkennbar“. Damit erkennt das IQWiG die geringere Rate an Hypoglykämien unter Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid an, was damit durchaus Endpunkt-relevant ist. Allerdings, so das IQWiG weiter, stünden diesem Vorteil Nachteile bei anderen unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese subjektive Einschätzung des IQWiG ist bei wissenschaftlicher Betrachtung nicht haltbar. Hierzu ein Blick auf die Studiendaten: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 119 (16 %) Patienten der Empagliflozin-Gruppe und bei 89 (11 %) Patienten der Glimepirid-Gruppe auf [6]. Hypoglykämische Episoden (Plasmaglukose ≤3•9 mmol/L [= 70,3 mg/dl] oder Fremdhilfe erforderlich) wurden bei 19 (2%) Patienten der Empagliflozin-Gruppe und bei 189 (24 %) Patienten der Glimepirid-Gruppe registriert [6].	
Diese Zahlen führen zu einem weiteren wichtigen Aspekt für die Frage nach einem Zusatznutzen, nämlich der Therapiesicherheit. Das Hypoglykämie-Risiko spielt hier eine zentrale Rolle. Zahlreiche Publikationen bescheinigen den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko – darunter ein systematischer Review über 216 Studien [11-14]. Die Therapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen zählt zu den drei führenden Ursachen für Notfall-Einweisungen [15]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz assoziiert [16-18]. Dem	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
steht das niedrige Hypoglykämie-Risiko unter der Therapie mit Empagliflozin gegenüber, woraus sich ein eindeutiger Zusatznutzen ableitet.	
Auch die von Empagliflozin induzierte Gewichtsreduktion stellt einen Zusatznutzen dar. Generell gehen von einer Reduktion des Körpergewichts signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes führt Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, des Blutdrucks, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins – so das Ergebnis einer Analyse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Studie [19].	Siehe Ausführungen Seite 345 ff.
Schließlich ist die mit der Anwendung von Empagliflozin assoziierte Blutdrucksenkung als Zusatznutzen zu bewerten. Bei Diabetes-Patienten wird mit Blick auf das generell erhöhte kardiovaskuläre Risiko eine Blutdrucksenkung auf < 140/85 mmHg oder auch < 140/80 mmHg empfohlen [9, 20, 21]. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes bezieht sich in ihrer Empfehlung eines Blutdruckziels < 140/80 mmHg explizit auf „direkte, signifikante Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und Retinopathie“ [9].	Siehe Ausführungen Seite 350 ff.
Zusammenfassend kritisieren die Autoren der vorliegenden Stellungnahme, dass das IQWiG Empagliflozin aufgrund nicht nachvollziehbarer Argumente einen Zusatznutzen für Patienten abspricht, nationale und internationale Leitlinien ignoriert und schlussendlich Patienten in Deutschland den Zugang zu einer	Siehe Ausführungen Seite 343 ff.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
international anerkannten Standardtherapie der Diabetes verwehrt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Ferrannini, E., et al., Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2013. 36(12): p. 4015-21.

2. McGill, J.B., The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review. Diabetes Ther, 2014. 5(1): p. 43-63.

3. Haring, H.U., et al., Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care, 2014. 37(6): p. 1650-9.

4. Oliva, R.V. and G.L. Bakris, Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. J Am Soc Hypertens, 2014. 8: p. 330-339.

5. Rosenwasser, R.F., et al., SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013. 6: p. 453-467.

6. Ridderstrale, M., et al., Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. 2(9): p. 691-700.

7. Fachinfomation Empgliflozin (Stand Mai 2014).

8. Fachinformation Glimepirid (Stand: Juli 2014).

9. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 3, August 2013, zuletzt geändert: April 2014. Verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Therlang_Endversion_270813.pdf

10. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013; verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.

11. Bolen, S., et al., Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med, 2007. 147(6): p. 386-99.

12. Briscoe, V.J. and S.N. Davis, Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes, 2006. 24: p. 115-121.

13. Gabriely, I. and H. Shamoon, Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med, 2004. 71(4): p. 335-42.

14. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998. 352(9131): p. 854-65.

15. Budnitz, D.S., et al., Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med, 2011. 365(21): p. 2002-12.

16. Zoungas, S., et al., Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med, 2010. 363(15): p. 1410-8.

17. Whitmer, R.A., et al., Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA, 2009. 301(15): p. 1565-72.

18. Yaffe, K., et al., Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. JAMA Intern Med, 2013. 173(14): p. 1300-6.

19. Wing, R.R., et al., Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2011. 34(7): p. 1481-6.

20. Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Version 5, September 2010. Zuletzt geändert Mai 2013. Verfügbar unter http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001d.html.

21. Ryden, L., et al., ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J, 2013. 34(39): p. 3035-87.

6.12 Stellungnahme Dr. Simon und Dr. Schwuchow

Datum	08.12.2015
Stellungnahme zu	Empagliflozin / Jardiance
Stellungnahme von	Gemeinschaftspraxis Unterm Heilig Kreuz Unterm Heilig Kreuz 9 36037 Fulda Dr. Jörg Simon - Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie, Sportmedizin Dr. Christina Schwuchow - Fachärztin für Allgemeinmedizin, Diabetologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gemeinschaftspraxis Unterm Heilig Kreuz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In unserer Berufsausübungsgemeinschaft in Fulda werden aktuell mehr als 2.000 Diabetiker betreut; als diabetologische Schwerpunktpraxis der KV Hessen umfasst dies alle vier Diabetestypen incl. einer Diabetes-Fußambulanz und ambulanten Linksherzkathetern am Klinikum Fulda im Team mit neun Kolleginnen und Kollegen, einer Diabetesberaterin, einer Diplom-Oecotrophologin und vier Diabetesberaterinnen. Der Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Typ 2-Diabetikern mit Folgeerkrankungen. Zusätzlich sind wir mit einem Studienzentrum intensiv in die Einführung neuer Diabetestherapeutika, Schulungsprogramme und neuentwickelte Devices mit eingebunden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

6.13 Stellungnahme Professor Bornstein und Professor Roden

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin / Jardiance
Stellungnahme von	Herrn Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein Direktor Medizinische Klinik und Poliklinik III Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Fetscherstraße 74 01307 Dresden Herrn Prof. Dr. med. Michael Roden Direktor Deutsches Diabetes Zentrum & Heinrich Heine Universität Auf´m Hennekamp 65 40225 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 22. Mai 2014 hat Empagliflozin die Zulassung zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) als Monotherapie bei Unverträglichkeit von Metformin, sowie in einer 2- oder 3-fach-Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-(BZ)senkenden oralen Antidiabetika (OAD), sowie Insulin durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) erhalten. Nach früheren Zulassungen anderer Vertreter der Klasse von Inhibitoren des Natrium-Glucose-Kotransporter 2 (SGLT2), Dapagliflozin (EMA-Zulassung: 12. Nov 2012) und Canagliflozin (EMA-Zulassung: 15. Nov 2013) werden SGLT2-Inhibitoren wie Empagliflozin in zahlreichen Ländern erfolgreich in der T2DM- Therapie eingesetzt. Es ist zu befürchten, dass der Entscheid gegen einen Zusatznutzen für alle zugelassenen Indikationen von Empagliflozin weitere Konsequenzen für die generelle Verfügbarkeit von Empagliflozin in Deutschland haben wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Therapiekonzept mit SGLT2-Inhibitoren setzt sich seit deren Zulassungen zunehmend durch. In der „Nationalen Versorgungs Leitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes“ [1] und anderen internationalen Behandlungsleitlinien ist die Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren bereits berücksichtigt. Aus klinischer Sicht ist hervorzuheben, dass SGLT2-Inhibitoren über das gesamte Therapiespektrum des Typ 2 Diabetes eine effektive und konsistente HbA1c-Senkung aufweisen und mit allen Antidiabetika gut kombinierbar sind. Mit Blick auf die Vergleichstherapie der Sulfonylharnstoffe haben Studien zu allen SGLT2-Inhibitoren gezeigt, dass die HbA1c-Senkung zumindest vergleichbar und im Langzeitverlauf dem SH sogar überlegen ist. Speziell für Empagliflozin ist dies im direkten Vergleich versus Glimepirid anhand der 2-Jahresdaten in der Arbeit von Ridderstrale et al. [2] belegt. Von klinischer Relevanz ist die anhaltende Wirkung auf den HbA1c vor allem, weil hiermit langfristig eine kardiovaskuläre Risikoreduktion korreliert. Neben der Wirkung auf die Blutzuckerspiegel weisen SGLT2-Inhibitoren weitere patientenrelevante Vorteile auf, die für das in diesem Verfahren betrachtete Empagliflozin ebenso zutreffen wie für andere. Auf Grund des Wirkmechanismus haben alle SGLT2-	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> <u>In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</u> Für die Monotherapie mit Empagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko im Unterschied beispielsweise zu insulinotropen Substanzen wie Sulfonylharnstoffen oder exogenem Insulin. Gegenüber anderen OADs (wie SH) oder Insulin tritt statt einer Gewichtszunahme eine Gewichtsabnahme auf, die aus Sicht vieler Patienten ein relevantes Ausmaß erreicht. Weiterhin kommt es zu einer klinisch relevanten Reduktion des systolischen wie diastolischen Blutdrucks. Diese Effekte konnten für Empagliflozin in den für die zuständigen Behörden bedeutenden Zulassungsstudien belegt werden [3, 4, 5, 6, 7]. Die Erfüllung von drei Therapiezielen der NVL zum T2DM, d.h. BZ-Senkung ohne Induktion von Hypoglykämien, Gewichts- und Blutdruckabnahme stellen unzweifelhaft einen Zusatznutzen dar, der in einer laufenden Studie zu harten Endpunkten voraussichtlich weiter gesichert werden kann. Das IQWiG erkennt im Rahmen der ersten Nutzenbewertung nicht einmal die direkte Vergleichsstudie mit dem SH Glimepirid an, was mit formalen Kriterien begründet wird. Dies ist nicht akzeptabel. 1. Nach den Empfehlungen des IQWiG sollten solche Substanzen als Vergleichstherapie (ZVT) bevorzugt werden, deren Zusatznutzen durch den GBA bereits festgestellt worden ist. Eine Bewertung einer Therapie mit SH oder Insulinen durch den GBA liegt aber bisher nicht vor. Es ist unverständlich, warum das IQWiG nicht an diesem	<u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u> <u>b1) In der Zweifachkombination mit Metformin</u> Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	selbst definierten Qualitätsmerkmal festhält: populationsbasierte Studien und Metaanalysen zeigen eindeutig die Risiken der Therapie mit SH auf. 2. Eine Dosistitration von Sulfonylharnstoffen ist aufgrund häufiger Hypoglykämien und der damit assoziierten erhöhten kardiovaskulären Mortalität klinisch notwendig. Es geht darum, die Dosis mit der bestmöglichen glykämischen Wirkung bei geringstmöglichem Hypoglykämierisiko zu finden. Um dies in einer Studie zu ermöglichen, bedarf es ethisch angemessener Zielvorgaben, die dem Arzt dennoch genügend Handlungsfreiheit lassen. Der in der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sul-fonylharnstoff vorgegeben war, liegt dabei im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. 3. Das IQWiG selbst beschreibt in seiner Bewertung, dass eine Dosisreduktion bis hin zum Absetzen von Glimepirid über den gesamten Zeitraum der Studie durch Prüfarzt-Entscheid möglich war. Eine individuelle Therapie war somit in der Studie gegeben. 4. Es ist unverständlich, dass neben der Nichtbeachtung des Vorteils kaum vorhandener, relevanter Hypoglykämien auch der in allen Leitlinien geforderte langfristige Vorteil einer Gewichts- und Blut-	Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	druckreduktion nicht einmal kommentiert. Es bleibt abschließend festzustellen, dass eine Ablehnung der Substanz aufgrund methodischer Mängel oder Unstimmigkeiten schweren Schaden für das Bewertungsverfahren selbst, aber auch für die zukünftige Entwicklung neuer Therapien und damit für die Versorgung von Patienten in Deutschland nach sich ziehen wird. Besonders schwerwiegend erscheint dabei der Tatbestand, dass die neuen Medikamente nach wissenschaftlicher Prüfung durch das NICE in Großbritannien für englische Patienten zur Verfügung stehen und unseren Diabetes-Patienten in Deutschland eine moderne und sichere Diabetestherapie vorenthalten werden soll.	Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrati-

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		onsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12],

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpo-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		pulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durch-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht aus-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		reichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkompara-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tor: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombi-

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nation mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28)

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statis-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Män-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b2) <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin</u> Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u> Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</u> Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014.12.04.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie.
2. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014 Sep;2(9):691-700. PubMed PMID: 24948511.
3. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2013 Nov;1(3):208-19. PubMed PMID: 24622369.
4. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1650-9. PubMed PMID: 24722494.
5. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3396-404. PubMed PMID: 23963895. Pubmed Central PMCID: 3816918.
6. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as Add-On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). American Diabetes Association (ADA) 73rd Scientific Sessions; USA, Chicago, IL.2013.
7. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815-23. PubMed PMID: 24929430.

6.14 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin, Jardiance®
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 17.11.2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Empagliflozin (Jardiance®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veroffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/). Empagliflozin 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, 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 die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet, ohne dass ein Zusatznutzen als belegt angesehen wurde.	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation	**Fragestellung des pU**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA**	
Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird	A Monotherapiemit Empagliflozin	Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	
Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	B1 Empagliflozin plus Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)	
	B2 Empagliflozin plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Metformin und Insulin		
Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausrei-	C Empagliflozin plus mindestens zwei andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin	Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
chend kontrollieren Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) — D Empagliflozin plus Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) — Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich) Der Hersteller beansprucht im Anwendungsgebiet B einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser umfasst den Vergleich Empagliflozin plus Metformin gegenüber Glimipirid und Metformin. Im Anwendungsgebiet A einen nicht quantifizierbaren und im Anwendungsgebiet C und D einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das IQWiG bewertet die vorgelegte Evidenz als ungeeignet zur Nutzenbewertung.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching) sowie eine Patientenvertreterin (Sabine Westermann, Deutscher Diabetiker Bund e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens *Empagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin* Das IQWiG moniert in der Zweifachtherapie von Empagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur Kombination Glimepirid mit Metformin anhand der Studie 1245.28, dass es nicht sicher sei, ob die beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen seien. Laut IQWiG begründet sich dies im Studiendesign. Hier wird im Vergleichsarm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwertes durchgeführt. Somit würde die Studie zwei Therapieregime vergleichen und nicht zwei Wirkstoffe.	Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der vfa kann erneut dieser Argumentation nicht folgen. Ein Blick in die jeweiligen Fachinformationen zu Empagliflozin und Glimepirid [1-4] ergibt folgendes: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmaltäglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. Das heißt, dass eine Auftitration bzw. Intensivierung der Therapie nicht zwingend notwendig ist. In den Fachinformationen unterschiedlicher Hersteller zu Glimepirid (1/2/3mg & 4/6mg) [3,4] wird eindeutig empfohlen, die Dosierung nach den Ergebnissen der Blut- und Harnzuckerbestimmungen zu richten und bei nicht zufrieden stellender Stoffwechseleinstellung (ergo ist hier eine Schwelle im Sinne eines Blutzuckerzielwertes zu definieren) die Dosis entsprechend der glykämischen Situation (erneut wird auf den Blutzuckerwert hier referiert) schrittweise in Intervallen von circa 1 bis 2 Wochen zu erhöhen. Dabei beträgt die empfohlene Maximaldosis 6mg Glimepirid pro Tag. Und für die Kombinationstherapie mit Metformin lautet es in	12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert.

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Fachinformationen: *„Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine begleitende Therapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung (ergo Blutzuckerzielwert) schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird (ergo Auftitrierung). Diese kombinierte Therapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden“.* Zusammenfassend geht aus den Fachinformationen folgendes zu einem fachinformationskonformen Studiendesign hervor: Für den Empagliflozinarm kann unter bestimmten Umständen für eine klar definierte Patientenpopulation eine Auftitrierung vorgenommen werden, es ist jedoch nicht verpflichtend. Im Kontrollarm muss fachinformationsgerecht für die Sulfonylharnstoffe (hier Glimepirid) eine „angestrebte Stoffwechselleistung“ (also ein Blutzuckerzielwert) verfolgt werden und zur Erreichung hierfür kann schrittweise die Glimepiriddosis in Kombination mit Metformin schrittweise erhöht werden (Auftitrierung). Somit kann das gewählte Studiendesign des Herstellers als fachinformationskonform angesehen werden.	Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dass vermehrt Hypoglykämien in dem Kontrollarm auftreten, kann auch Folge der fachinformationskonformen Anwendung von Glimepirid und somit auf die Substanz und ihre adäquate Anwendung zurückzuführen sein und nicht unbedingt auf das Therapieschema alleine, zu dem es auch keine Alternative gibt, will man Glimepirid entsprechend den Fachinformationen verabreichen oder mit anderen Worten, die Anwendung von Glimepirid kann nicht losgelöst von seinen Fachinformationen erfolgen, die sowohl eine schrittweise Dosiserhöhung als auch eine angestrebte Stoffwechselleistung (Blutzuckerzielwert) vorsehen. Nach Auffassung des vfa und den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, muss auch in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Das Vorgehen rein formale Aspekte in den Vordergrund zu stellen für eine rigide formulierte Forschungsfrage mit festgesetzten Vergleichstherapien ist zu hinterfragen. Letztlich bezieht sich die frühe Nutzenbewertung aufgrund ihres Zeitpunktes primär auf Evidenz aus den Zulassungsstudien, die den Kriterien der Zulassungsbehörden genügen müssen. Das Vorgehen des IQWiG ignoriert die Realitäten in der frühen Lebenszyklusphase von Innovationen und bedient sich rein formaler Erwägungen, um verwertbare Evidenz nicht in die Bewertung mit einzuschließen. Es manifestiert sich der Eindruck,	folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass Wirtschaftlichkeitsaspekte Vorrang vor einer wissenschaftlich fundierten Beleglage haben. Ein pragmatischer Umgang mit der vorhandenen Evidenz aus vorliegendem RCT würde zu einem anderen Ergebnis führen und ist daher mehr als wünschenswert.	Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie:

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Em-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykä-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorga-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ne und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1.

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Ge-

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpre-

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Jardiance® 10 mg Filmtabletten. Mai 2014.
2. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Jardiance® 25 mg Filmtabletten. Mai 2014.
3. AbZ Pharma. Fachinformation Glimepirid AbZ 1 mg – 6mg Tabletten. Juli 2013.
4. CT. Fachinformation Glimepirid CT 1 mg – 6mg Tabletten. Juli 2013.

6.15 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin (Jardiance®)
Stellungnahme von	*AstraZeneca*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AstraZeneca möchte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Empagliflozin (Jardiance®) Stellung nehmen. AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Diabetesprodukten in Deutschland vertreten, u.a. SGLT-2 Inhibitoren, weshalb sie von dem Verfahren zu Empagliflozin (Boehringer Ingelheim International GmbH) direkt betroffen sind.	
1. Anerkennung des Nüchtern-Blutzuckerwert von <110 mg/dl als angemessenes Blutzuckerziel während der Einstellungsphase der Sulfonylharnstoffe	D
Das IQWiG bewertet in der vorliegenden Nutzenbewertung die normnahe Blutzuckersenkung mit dem Nüchtern-Blutzuckerzielwert von <110mg/dL als „*starre Vorgabe“.* IQWIG Argumentation *S. 17*	er in der Studie 1245.28 herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes liegt im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[1] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allge-

[1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Anpassung der Glimepirid-Dosierung war starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternplasmaglukosewert ≤ 110 mg/dL) ausgerichtet und eine ausreichende Flexibilität des Arztes – auch bei angestrebter Normoglykämie – zur individuellen *Nutzen-Risiko-Abwägung in der Anlage der Studie 1245.28 nicht erkennbar.* <u>Position AstraZeneca</u> Der G-BA hat in den Verfahren zu DPP4-Inhibitoren die normnahe Blutzuckersenkung (Nüchtern-Blutzuckerwert (NBZ) von <110 mg/dL) bereits als angemessenes Blutzuckerziel anerkannt: *„Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013c).* In der aktuell gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie steht der Bereich für die Erreichung des Nüchternblutzuckerwerts von 100-125 mg weiterhin als Empfehlung. **Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes** **Indikator** | **Orientierungsgrößen der Therapieziele** **mg/dl** | **mmol/l** • Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös) | **100-125** | **5,6-6,9**	mein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013). **2. Gewichtsveränderung ist ein patientenrelevanter Endpunkt** <u>IQWIG Argumentation</u> S. 41 Verwendung von Surrogatendpunkten *Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten (HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderung) und beschreibt in Modul 4B (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.* *Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Studien zur Bewertung von Empagliflozin plus Metformin (B1) bzw. plus einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin (B2) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.* <u>Position AstraZeneca</u> Auch wenn sich IQWiG eines Kommentares an dieser Stelle enthält, möchten wir festhalten, dass die Vermeidung therapiebedingter Gewichtszunahme ein patientenrelevanter Endpunkt ist, der im Rahmen von Nutzenbewertungen antidiabetischer Therapien aus folgenden	In der Studie 1245.28 wurde eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) unter Empagliflozin + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gründen Berücksichtigung finden sollte: • Negative substanzspezifische Wirkungen auf das Gewicht sind eine bekannte Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen (Ratiopharm GmbH, 2010), welche nach dem aktuellen Stand der Forschung auch als patientenrelevant angesehen wird. Dementsprechend definieren aktuelle Leitlinien (z. B. NVL) die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme als ein wichtiges Therapieziel.(Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013) • Die EMA schätzt Gewichtszunahme als eine unerwünschte Nebenwirkung von Medikamenten für die Behandlung von Typ 2-Diabetes mellitus ein und setzt voraus, dass die neuen Substanzen keine Gewichtzunahme hervorrufen sollten. *A new glucose-lowering agent should preferably show a neutral or beneficial effect on parameters associated with cardiovascular risk (e. g. body weight, blood pressure, lipid levels)….. Weight gain is frequent in diabetic patients trying to implement intensive glucose control. The evolution of body weight will also be taken into account in the global evaluation of the efficacy and safety, particularly in type 2 diabetic patients.* • Das IQWiG hat seinerseits im Rahmen von früheren Nutzenbewertungen die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt identifiziert. „Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft“ (IQWiG-Projekt A05-05A: Nutzenbewertung Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2); „Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme.“ (IQWiG-Projekt A05-23: Bewertung des therapeutischen Nut-	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zens von Exenatide). • In der Literatur wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Mortalität bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern diskutiert.(Lean,ME et al., 1990; Logue,J et al., 2013; Sjöström,L et al., 2012; Williamson,DF et al., 1995) Eine ausführliche Darstellung dieser Gründe mit Angabe von Referenzen ist unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga® vom 05.04.2013 sowie zur Nutzenbewertung von Xigduo vom 05.06.2014 zu entnehmen.(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA et al., 2013, AstraZeneca GmbH, 2014).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. 2,5.2013a [Zugriff: 4.6.2014a]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin. 1.10.2013b [Zugriff: 4.6.2014b]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2521/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_TrG.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe. Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin. 1.10.2013c [Zugriff: 4.6.2014c]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf.

4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, 1. Auflage. 2013 [Zugriff: 4.12.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf

5. IQWiG. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 - Abschlussbericht A05-05A. 26.11.2008 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

6. IQWiG. Exenatide bei Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report. 17.9.2007 [Zugriff: 4.6.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.

7. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990; 7 (3): 228-233.

8. Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. Diabetes care 2013; 36 (4): 887-893.

9. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012; 307 (1): 56-65.

10. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. Am J Epidemiol 1995; 141 (12): 1128-1141.

11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA, AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Forxiga [unveröffentlicht]. 5-4-2013.

12. AstraZeneca GmbH. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Xigduo [unveröffentlicht]. 5-6-2014.

6.16 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin – Jardiance®, Nr. 254, A14-26, Version 1.0, 13.11.2014
Stellungnahme von	*Janssen-Cilag GmbH* *Johnson & Johnson Platz 1* *41470 Neuss* Dr. Natalie Peters

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Janssen-Cilag hat in dem Indikationsgebiet Diabetes mellitus Typ 2den SGLT2-Inihibitor Canagliflozin entwickelt, der derzeit als Fixkombiation (Handelsname Vokanamet®) im deutschen Markt verfügbar ist (zugelassen am 23.04.2014). Vor diesem Hintergrund sieht sich Janssen als berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Empagliflozin und nimmt wie folgt Stellung. **Hintergrund** Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) ist für die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zugelassen als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird und als Add-on-Therapie in Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren [1].(Böhringer Ingelheim) Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 mg haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg [1]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen der	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Argumenten siehe Seite 435 ff.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie mit Empagliflozin und demzufolge auch keine Patientengruppen gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt [2]. Folgende Punkte werden in dieser Stellungnahme kommentiert: 1) **Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie:** Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass die Studie 1245.28 (Empagliflozin in der Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen plus Metformin) zwei unterschiedliche Therapiestrategien vergleicht (Therapiestrategie ohne konkreten Blutzuckerzielwert vs. blutzuckerzielwertgesteuerte Therapiestrategie). Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Nach Auffassung des IQWiG könnten die Effekte auch allein durch die unterschiedlichen Therapieregime bedingt sein. Aus Sicht von Janssen ist dieses Argument – wie auch bereits im Falle von Canagliflozin – nicht stichhaltig. Insbesondere die Parallelen zur im Falle von Saxagliptin erfolgten Anerkennung einer solchen Studie machen die Anerkennung zwingend. 2) **Stellenwert der Reduktion nicht schwerer Hypoglykämien:** Nach Aussage des IQWiG wiegen im Empagliflozin plus Metformin Studienarm die Vorteile durch vermiedene nicht schwere Hypoglykämien nicht die Nachteile durch nicht schwerwiegende und schwerwiegende UEs auf. Es sei darauf verwiesen, dass dieses Argument nicht grundsätzlich für alle SGLT2-Inhibitoren gilt.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) **Abweichungen Studien vs. Zulassung:** Im Falle von Empagliflozin tritt wie bei den bereits bewerteten SGLT2-Inhibitoren Canagliflozin und Dapagliflozin eine Abweichung zwischen dem Dosierungsschema in der jeweils maßgeblich herangezogenen Studie und dem Dosierungsschema laut Fachinformation auf. Im Falle von Empagliflozin wurde in der Studie die Eingangsdosis von 10mg nicht untersucht, sondern nur die Dosis von 25mg. Im Falle von Canagliflozin wurden zwar alle verfügbaren Dosen (100mg, 300mg) untersucht, allerdings nicht der Schritt zwischen beiden Dosen. Prinzipiell stehen diese Tatsachen aus Sicht von Janssen im Falle von Empagliflozin und Canagliflozin nicht der Interpretierbarkeit der jeweiligen Studien im Rahmen der Nutzenbewertung entgegen, wenngleich die Abweichung im Falle von Canagliflozin deutlich geringer ausfällt. 4) **GKV-Patienten in der Zielpopulation:** Zur Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf einen IMS-Datensatz und den Arzneiverordnungsreport 2013. Nach Angaben des IQWiG ist nicht klar, wie der pharmazeutische Unternehmer den Anteil der Patienten mit einer Zweifachtherapie mit Metformin anhand der IMS-Daten berechnet. Im Folgenden nehmen wir zu den genannten Punkten detailliert Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonlyharnstoffen plus Metformin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie 1245.28 vorgelegt (Vergleich von Empagliflozin und Glimipirid). Das IQWiG konstatiert, dass das Design dieser Studie nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Das IQWiG kritisiert dabei insbesondere, dass in der vorgelegten Studie nicht die Wirkung von Empagliflozin plus Metformin gegenüber der Wirkung von Glimepirid plus Metformin, sondern vielmehr zwei unterschiedliche Therapieregime miteinander verglichen werden (Empagliflozin in fester Dosierung vs. Glimepirid, titriert abhängig vom Nüchternplasmaglukosewert). In der vorgelegten Studie 1245.28 wurde die Glimepiriddosis bei unzureichender Blutzuckerkontrolle (NPG>110 mg/dl) in 4-wöchigen Intervallen hochtitriert, wenn nach Ermessen des Prüfarztes kein Hypoglykämierisiko bestand [3]. Das IQWiG merkt hierbei an, dass lediglich eine einseitige Orientierung im Glimeprid Arm an einem Nüchternplasmaglukosewert von NPG>110 mg/dl vorliegt.	Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg). Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Be-

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG bestätigt, dass der Sulfonylharnstoff Glimepirid eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt [2]. Aus Sicht von Janssen erfasst der Begriff „Therapie“ nicht alleinig den Wirkstoff, sondern auch die klinisch zweckmäßige Art der Anwendung der Substanz: Der Wirkstoff und die klinisch zweckmäßige Art der Anwendung bilden die therapeutische Einheit für den Einsatz eines Arzneimittels. Nach der Argumentation des IQWIG ist prinzipiell kein Vergleich zwischen der Substanzklasse der SGLT-2 Inhibitoren mit der vom G-BA gewählten zVT Sulfonylharnstoff plus Metformin möglich. Der G-BA hat hier eine Einschätzung entwickelt, anhand dessen die Unterschiede in den Studienarmen (titriert versus fix) soweit akzeptabel sind, dass eine Interpretation der Ergebnisse möglich ist. In der Nutzenbewertung zu Saxagliptin/Metformin lagen zwei Studien mit den Armen Saxagliptin plus Metformin mit der Therapie aus Glimepirid plus Metformin (Studie D1680L00002) oder Glipizid plus Metformin (Studie D1680C00001) vor, die der G-BA jeweils anerkannt hat. Der Interpretation des IQWiG, dass aufgrund zweier unterschiedlicher Therapiestrategien die Studie 1245.28 ungeeignet	handlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist, um einen Zusatznutzen von Empagliflozin zu belegen, können wir daher nicht folgen. Es ist viel mehr zu prüfen, ob eine Vergleichbarkeit zu den bereits akzeptierten Studien vorliegt.	oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbre-

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		chern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], $p < 0,001$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visuelle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm sta-

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid.

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Genitalinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionsef-

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		fektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden. **Studie 1275.1** Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum ande-

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ren therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich-Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen.

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		%). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u.a. 6, 17-18, 22	**1) Unterschiedliche Therapiestrategie mit zweckmäßiger Vergleichstherapie**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FAZIT: **Die Verwendung unterschiedlicher Therapieregime (Fixdosis/ Titration) ist kein Grund, eine Studie nicht anzuerkennen.** Der G-BA hat im Fall von Saxagliptin/Metformin eine Einschätzung entwickelt, anhand dessen die Unterschiede in den Studienarmen (titriert versus fix) soweit akzeptabel sind, dass eine Interpretation der Studienergebnisse möglich ist. Dabei sind entscheidende Kriterien für die Akzeptanz der Studien die Vergleichbarkeit der Populationen, Titrationsschema und der Verlauf der HbA1c Kurven zu den bereits akzeptierten Studien. Ein identisch gelagerter Fall liegt in Bezug auf den Wirkstoff Canagliflozin vor (Fixkombination Vokanamet®). Auch in diesem Fall hat das IQWiG eine Studie gegenüber Glimepirid (DIA 3009) mit obiger Argumentation nicht anerkannt. Es sei daher auf die Stellungnahmen von Janssen zu Vokanamet verwiesen. Dort wird dieses Argument ausführlich diskutiert; die einschlägige Argumentation ist auch hier zutreffend und müsste sowohl bei Empagliflozin als auch Canagliflozin zu einer Anerkennung der jeweiligen Studie führen [4].	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u. a. 6, 22-23	**2) Stellenwert der Reduktion nicht schwerer Hypoglykämien**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG stellt dar, dass selbst bei Anerkennung der Studie 1245.28 der Vorteil durch die Reduktion nicht schwerer Hypoglykämien nicht die Nachteile durch schwerwiegende und nicht schwerwiegende UEs aufwiegt. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ 2 Diabetes kommt zu dem Schluss, dass jede Hyopglykämie „potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld“ ist und betont, dass die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, ein „wichtiges Therapieziel“ darstellt [5]. „Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen“ [5]. „Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen“ [5]. Das Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) liefert folgenden Hinweis: „Aufgrund der Häufigkeit, mit der Typ-2-Diabetes-Patienten eine Atherosklerose ausbilden, sind optimale Strategien für Patienten mit vorhandener koronarer Herzkrankheit (KHK) oder einem erhöhten Risiko dafür von Bedeutung. Da Hypoglykämie eine myokardiale Ischämie verschlimmern und Herzrhythmusstörungen verursachen kann, sollten Therapien, die diese Nebenwirkung fördern, nach Möglichkeit vermieden werden“[6].	Siehe Ausführungen Seite 442 ff.

Seiten u. a. 6, 22-23	**2) Stellenwert der Reduktion nicht schwerer Hypoglykämien**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das relevante Hypoglykämie-Risiko insbesondere von Sulfonylharnstoffen wurde mehrfach in klinischen Studien sowie systematischen Reviews nachgewiesen [7-9]. Besonders hervorzuheben ist hierbei ein systematischer Review über 216 Studien, der für Sulfonylharnstoffe Hypoglykämieraten von bis zu 36 % festgestellt hat [8]. Die 10-Jahres-Daten der United Kingdom Prospective Diabetes (UKPD) Studie belegen bei adipösen Diabetikern, die mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren, eine jährliche Hypoglykämie-Rate von 17.5% [10]. Holstein et al. konnten in Ihrer bevölkerungsbezogenen Studie in Deutschland sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien unter der Medikation mit lang-wirksamen Sulfonylharnstoffen nachweisen [11]. Die unter Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachteten Hypoglykämien widersprechen der gewünschten Therapiesicherheit von blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Darauf wird auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ hingewiesen. Langwirkende Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid und Glimepirid können zu schweren und lang anhaltenden Hypoglykämien führen [5]. Das Auftreten von Hypoglykämien kann bei manchen beruflichen Tätigkeiten andere Menschen oder den Menschen mit Diabetes selbst gefährden. Beispielhaft ist hier Arbeiten mit schwerem Atemschutz, Arbeiten mit Absturzgefahr, der Umgang	

Seiten u. a. 6, 22-23	**2) Stellenwert der Reduktion nicht schwerer Hypoglykämien**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit Gefahrstoffen und die Berufsbilder des Piloten, LKW- und Busfahrers genannt [12]. Auch ein aktueller Leitfaden der Gesetzlichen Unfallversicherung für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf weist darauf hin, dass unter einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff Hypoglykämien möglich und dann oft lange anhaltend sind [13].	
	FAZIT: **Die derzeit verfügbaren Daten hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien durch das Wirkprinzip der SGLT2-Inhibitoren in Mono- und Kombinationstherapien sprechen nach Überzeugung der Janssen-Cilag GmbH für einen Zusatznutzen dieser Substanzklasse.** Im Einzelfall kann das besondere Profil eines spezifischen Wirkstoffs zu Einschränkungen führen (z.B. schwerwiegende Nebenwirkungen oder nicht ausgeschlossene Tumorrisiken). Diese treffen allerdings nicht auf die gesamte Substanzklasse zu. Hier sei erneut auf die Stellungnahmen von Janssen zu Canagliflozin verwiesen, wo gezeigt wurde, dass der Zusatznutzen in Bezug auf Vermeidung von Hypoglykämien nicht durch das Nebenwirkungsprofil eingeschränkt wird bzw. auch keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Tumorrisiken unter Canagliflozin bestehen.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u. a. 6, 21-23	**3) Abweichungen Studien vs. Zulassung**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG kritisiert, dass die in der Studie 1245.28 verwendete Startdosis von Empagliflozin zu hoch ist und nicht der Dosierung laut Fachinformation entspricht. Im Falle von Empagliflozin tritt wie bei den bereits bewerteten SGLT2-Inhibitoren Canagliflozin und Dapagliflozin eine Abweichung zwischen dem Dosierungsschema in der jeweils maßgeblich herangezogenen Studie und dem Dosierungsschema laut Fachinformation auf. Im Falle von Empagliflozin wurde in der Studie 1245.28 die Eingangsdosis von 10mg nicht untersucht, sondern nur die Dosis von 25mg. Im Falle von Canagliflozin wurden zwar alle verfügbaren Dosen (100mg, 300mg) untersucht, allerdings nicht der Schritt zwischen beiden Dosen. Janssen hat in seinen Stellungnahmen zu Canagliflozin gezeigt, dass dies keine Einschränkung der Aussagekraft der Nutzenbewertung sein muss. Im Falle von Canagliflozin wurden insbesondere die zur Verfügung stehenden Dosierungen auch tatsächlich in der Studie angewandt. Das bedeutet, es kann ein Effektkorridor beschrieben werden, der angibt, welche Effekte und Nebenwirkungen von Canagliflozin tatsächlich zu erwarten sind. Relevante Über- oder Unterschätzungen sollten so nicht stattfinden, auch wenn der potentielle Dosiswechsel von 100mg auf 300mg nicht explizit untersucht wurde (zumal zeitlich unbestimmt).	Siehe Ausführungen Seite 435 ff.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seiten u. a. 6, 21-23	**3) Abweichungen Studien vs. Zulassung**	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Situation bei Empagliflozin ist zumindest teilweise ähnlich zur Situation bei Canagliflozin. Erschwerend kommt hier hinzu, dass die Einstiegsdosis von 10mg nicht in der relevanten Studie vs. Glimepirid enthalten ist. Die Bestimmung der tatsächlichen Effekte ist hier zwar deutlich schwieriger als im Falle von Canagliflozin. Allerdings lässt sich ein Effektkorridor hier unter Hinzuziehung anderer Studien bilden. Die Interpretation der Ergebnisse ist in diesem Falle deutlich schwieriger als im Falle der Canagliflozin-Studie DIA3009, sollten jedoch im Sinne der Nutzung der derzeit verfügbaren Evidenz diese Daten berücksichtigt werden.	
	FAZIT: **Prinzipiell stehen aus Sicht von Janssen die Abweichungen zwischen Studien und Zulassungen im Falle von Empagliflozin und Canagliflozin nicht der Interpretierbarkeit der jeweiligen Studien im Rahmen der Nutzenbewertung entgegen, wenngleich die Abweichung im Falle von Canagliflozin deutlich geringer ausfällt und damit eine „Heilung“ dieser Abweichung im Falle von Canagliflozin deutlich einfacher und ohne wesentliche Einschränkung der Interpretierbarkeit der Daten möglich ist.**	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 45-47	**4) GKV-Patienten in der Zielpopulation**	**Ergebnis nach Prüfung** **(wird vom G-BA ausgefüllt)**
	Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass die GKV-Zielpopulation der Patienten mit einer Metformin- Zweifachkombination 267.341 Patienten (48,16%) umfasst. Grundlagen der Berechnung sind ein IMS-Datensatz und der Arzneiverordnungsreport 2013. Nach Angaben des IQWiG ist die Zielpopulation größer als angegeben (512.462 Patienten). Dem IQWiG ist nicht klar, wie der pharmazeutische Unternehmer diese Daten aus dem IMS-Datensatz ableitet. Die Janssen-Cilag GmbH errechnet für die Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren Antidiabetikum eine vom pharmazeutischen Unternehmer abweichende Zielpopulation. Ausgehend von 69.637.000 GKV-Versicherten [13] ergeben sich eine geschätzte Gesamtpopulation von T2DM-Patienten in der GKV in Deutschland im Jahr 2011 zwischen 3,816 [14] und 6,169 Millionen [15]. Nach der Analyse des Instituts für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen [16] werden davon ca. 9,8% mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren Antidiabetikum behandelt. Die GKV-Zielpopulation des AWG Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Metformin ist demnach zwischen 373.968 und 604.562 Patienten groß. Gestützt wird diese Angabe durch eine Veröffentlichung zur Arzneimittelverordnung des Bundesversicherungsamtes (2014) zur Prävalenz und Therapiequote basierend auf Daten aller GKV Versicherten 2011.	Bei den Angaben im Beschluss zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite 45-47	**4) GKV-Patienten in der Zielpopulation**	**Ergebnis nach Prüfung** **(wird vom G-BA ausgefüllt)**
	FAZIT: **Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte für seinen Beschluss zu Empagliflozin, die von Janssen-Cilag berechneten Zahlen übernehmen.** Der vom IQWiG berechnete Anteile der Patientenpopulationen liegt im Rahmen der Berechnung der Janssen-Cilag GmbH. Folglich ist die dargestellte Größe der Population plausibel und durch das BVA bestätigt.	

Literaturverzeichnis

1. **Böhringer Ingelheim**. Fachinformation Jardiance. Fachinformation [online]. Mai 2014 [Zugriff: 26.11.2014]. URL: http://www.fachinfo.de

2. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Empagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A 14-26 [online]. 13.11.2014 [Zugriff: 26.11.2014]. (IQWiG-Berichte; Nr. 254). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13_A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

3. **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4B, Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie [online]. 14.08.2014 [Zugriff: 01.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-592/2014-08-14_Modul4B_Empagliflozin.pdf

4. **Janssen-Cilag GmbH**. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Stellungnahme zu Canagliflozin/Metformin FDC Vokanamet®, 08.12.2014

5. **Bundesärztekammer** (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4.0. Kurzfassung [online]. September 2013; AWMF Register: Nr.: nvl-001g [Zugriff: 27.11.2014].
URL: http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf

6. **Inzucchi** SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Hyperglykämie-Management bei Typ-2-Diabetes: ein patientenzentrierter Ansatz. Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; DOI 10.1007/s00125-012-2534-0

7. **Briscoe** VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006; 24: 115-121

8. **Bolen** S., Feldman L., Vassy J. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007; 147: 386-399

9. **Gabriely** I., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004; 71: 335-342

10. **Turner** RC, Holman RR, Stratton IM et al.Effect oh intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet 1998; Volume 352, Issue 9131: 854-865

11. **Holstein** A., Patzer OM., Machalke K. et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012; 35: 972-975

12. **Rinnert** K. Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf. Broschüre des Ausschuss „Arbeitsmedizin“ der Gesetzlichen Unfallversicherung. 2012

13. **Bundesministerium für Gesundheit**. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. BMG Kennzahlen, Daten, Bekanntmachungen [online]. 2013 [Zugriff: 01.12.2014].
URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf#

14. **Wilke**, T., Ahrendt, P., Schwartz, D. et al. 2013. Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients. Deutsche medizinische Wochenschrift, 138**,** 69-75.

15. **Bundesversicherungsamt**. 2012. Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 - Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse.

16. **Sittig**, D., Friedel, H. 2013. Therapiegruppen und Outcomes von Patienten mit T2DM. Analyse von Leistungsdaten eines Kollektivs von BKK-Versicherten. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg - Essen.

6.17 Stellungnahme Professor Blüher

Datum	<< 08.Dezember.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Empagliflozin/Jardiance >>
Stellungnahme von	<< *Prof. Matthias Blüher, Universität Leipzig* >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der starke Zusammenhang zwischen erhöhtem Körpergewicht und erhöhter Inzidenz des Typ 2 Diabetes wurde in epidemiologischen Studien gut belegt [1-3]. Das Typ 2 Diabetesrisiko steigt im Zusammenhang mit Adipositas von ca. 4% bei Menschen mit einem BMI von <25kg/m² auf ca. 26 % bei hochgradiger Adipositas [1]. Gegenüber normalgewichtigen Frauen (BMI <25kg/m²) ist ein BMI ≥30 kg/m² mit einem bis zu neunfach erhöhten Risiko für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes assoziiert [2]. Grundlage der Therapie des Typ 2 Diabetes sind individuell mit dem Patienten vereinbarte Therapieziele zu Lebensstil (Ernährung, körperliche Aktivität, Verzicht auch Rauchen, Stressbewältigungsstrategien) sowie spezifische Therapieziele wie Glukosestoffwechseleinstellung (HbA_{1c}, Plasmaglukose), Lipidstatus, Körpergewicht und Blutdruck [4,5]. Neben dem Alter und der Lebenserwartung der betroffenen Patienten werden die Patientenpräferenz, Komorbiditäten und soziokulturelle Faktoren in die Festlegung der individuellen Therapieziele einbezogen. Die Vereinbarung der Therapieziele mit Typ 2 Diabetes Patienten erfolgt nach ausführlicher Aufklärung über Nutzen und Risiken bestimmter Therapieformen [4,5]. Hinsichtlich der Glukosestoffwechseleinstellung wird zur Vermeidung von Folgeschäden des Diabetes ein HbA_{1c}-Zielkorridor zwischen 6,5-7,5% angestrebt, wobei gerade bei jüngeren Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer ein Ziel HbA_{1c} <6,5% festgelegt werden sollte [4]. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5 %	In der Studie 1245.28 wurde eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) von Empagliflozin + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[1].

[1] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollte nur unter den Bedingungen erfolgen, dass eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie schwere Hypoglykämien, deutlicher Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis u.a. tragen [4]. Mit der Diagnosestellung des Typ 2 Diabetes wird eine Basistherapie bestehend aus lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen wie Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen, Stressbewältigungsstrategien initiiert [4]. Diese Maßnahmen haben unter anderem auch das Ziel einer Gewichtsreduktion. Durch die „modernen“ antidiabetischen Therapien konnten Einschränkungen der Lebensqualität von Patienten mit Typ 2 Diabetes erheblich verbessert werden. Allerdings können Nebenwirkungen antidiabetischer Therapien wie erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme, insbesondere bei Insulin- und Sulfonylharnstoff-Therapie die Lebensqualität der Patienten und Therapietreue einschränken. Ich betreue eine Vielzahl von Patienten mit Übergewichts-assoziiertem Typ 2 Diabetes. Bei einer Reihe dieser Patienten können Sodium-Glucose-transporter-2 (SGLT-2) Inhibitoren (wie hier: Empagliflozin) einen erheblichen praktischen Zusatznutzen haben, da sie ein sehr niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweisen und bei der Mehrzahl der behandelten Patienten zu einer (häufig von Patient und Behandler gewünschten) Gewichtsabnahme beitragen [5-8]. Ein weiterer praktischer Zusatznutzen ist die Blutdruckreduktion, die im Falle von Empagliflozin bei Patienten dazu geführt hat, dass gerade Thiaziddiuretika abgesetzt werden konnten. Zusammenfassend stellt in der Praxis die Gewichtsreduktion, die Verbesserung des Blutdrucks bei geringer Hypoglykämiegefahr durch Empagliflozin für Patienten einen deutlichen Zusatznutzen dar.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17, letzter Abschnitt, letzte 3 Zeilen	Anmerkung: „So befanden sich zum einen in der Studie Patienten, bei denen der in der Studie vorgegebene normnahe Nüchternplasmaglukosewert kein optimales Therapieziel darstellt (z. B. waren 21 % der Patienten der Studie 1245.28 65 Jahre und älter). „ Vorgeschlagene Änderung: Im Prinzip sollte eine normnahe Einstellung des Nüchternplasmaglukosewerts bei allen Patienten mit Diabetes mellitus Therapieziel sein – auch unabhängig vom Alter. Nur wenn die Erreichung dieser normnahen Einstellung aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen (z. B. Hypoglykämien) nicht möglich ist, sollten höhere Blutzuckerwerte akzeptiert werden. Hier sehe ich einen erheblichen Zusatznutzen von Empagliflozin, da es eine deutlich geringe Hypoglykämieinzidenz im Vergleich zu	Der in der Studie 1245.28 herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm liegt bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[1] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung

[1] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapien wie Sulfonylharnstofftherapien und Insulin in klinischen Studien nachweisen konnte.	liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.
Seite 41, letzte beide Abschnitte	Anmerkung: „Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten (HbA1c, Gewichtsveränderung, Blutdruckänderung) und beschreibt in Modul 4B (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Studien zur Bewertung von Empagliflozin plus Metformin (B1) bzw. plus einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin (B2) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Sur-	Siehe Ausführungen Seite 467 ff.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.“ Vorgeschlagene Änderung: Es ist für mich nicht nachvollziehbar, dass die Zusatzeffekte von Empaglifozin hinsichtlich Gewichtsreduktion und Blutdruckreduktion aus den zitierten Studien nicht für die Zusatznutzenbewertung herangezogen wurden. In der Praxis stellt die sehr häufig mit der Empagliflozin - Therapie verbundene Gewichtsreduktion einen erheblichen Zusatznutzen dar. Alle aktuellen Leitlinien zur nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes sehen in der Gewichtsreduktion die Basistherapie dieser Stoffwechselerkrankung.	

Literaturverzeichnis

1. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. JAMA 289: 76-79
2. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM et al. (2004) Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. JAMA 292: 1188-1194
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris et al. (2006) Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med 355: 763-778
4. Abholz HH, Egidi G, Gries A et al. (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“. Deutsches Ärzteblatt 110:A1875 – 78
5. Bailey CJ, Aschner P, Del Prato S et al. (2013) Global Partnership for Effective Diabetes Management. Individualized glycaemic targets and pharmacotherapy in type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res 10: 397-409
6. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815-23.
7. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A Phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013 Aug;15(8):721-8.
8. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014 Oct;16(10):984-93.

6.18 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	08. Dezember 2014
Stellungnahme zu	**Empagliflozin (Jardiance®)** G-BA Verfahren *2014-08-15-D-123* IQWiG-Berichte – Nr. 254, Auftrag A14-26, Version 1.0, Stand: 13.11.2014
Stellungnahme von	**Lilly Deutschland GmbH** Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg als Co-Promotion Partner von **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG** (mitverantwortlich für den Inhalt der Stellungnahme) Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) sowie die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG (nachfolgend BI) nehmen im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Empagliflozin (Jardiance®) in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus. Die Stellungnahme gliedert sich in 8 Abschnitte. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail. **Tabelle 1:** Aufbau der Stellungnahme	Siehe Ausführungen zur Stellungnahme von Boehringer Ingelheim/Lilly, Seite 69 ff.

Abschnitt	Thema
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme
2	Die direkt vergleichende Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Metformin+Glimepirid) ist für die Nutzenbewertung geeignet
3	Empagliflozin 25 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen
4	Die indirekten Vergleiche sind gemäß den internationalen Standards durchgeführt worden und können daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden
5	Empagliflozin 10 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen
6	Empagliflozin ist eine sichere und gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus
7	Bewertung des Zusatznutzens

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

8	Weitere Aspekte
8.1	GKV-Patienten in der Zielpopulation
8.2	Verbrauch
8.3	Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen

Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
DBP	Diastolischer Blutdruck
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
FDA	US Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IU	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major adverse cardiovascular events
NPG	Nüchtern-Plasmaglukose
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orale Antidiabetika

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PASS	Post Authorisation Sicherheitsstudie (*Post-authorisation safety study)*	
PG	Plasmaglukose	
SH	Sulfonylharnstoff	
SBP	Systolischer Blutdruck	
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (engl. sodium-glucose linked transporter 2)	
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme Das Therapieziel der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine blutzuckersenkende Therapie bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen und der Vermeidung von Folgekomplikationen. Hieraus ergibt sich, dass in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus orale Antidiabetika gewählt werden sollten, die optimal wirksam sind sowie einen positiven Einfluss auf das Hypoglykämie Risiko, das Gewicht und den Blutdruck aufweisen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung direkt nach Markteinführung sind diese Endpunkte bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen, da Ergebnisse zu mikro- und/oder makrovaskulären Folgekomplikationen, selbst wenn entsprechende Studien bereits vor der Zulassung initiiert wurden, zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegen. Mit der Einführung von Empagliflozin (Jardiance®) steht ein orales Antidiabetikum zur Verfügung, welches einen günstigen Einfluss auf das das Hypoglykämie-Risiko, das Gewicht und den Blutdruck aufweist. Die Phase III-Studien von Empagliflozin wurden im Jahr 2010 begonnen. Die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin wurde mit einer Dosierung von 25 mg (vs. Glimepirid+Metformin) geplant. Ende 2012 wurde die Zulassung in der Dosierung 25 mg bei der EMA beantragt. Im Laufe des Jahres 2013 kamen neue Erkenntnisse auf. Aufgrund der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin 10 mg bei geringerer Substanz-Exposition – Empagliflozin 10 mg ist geringfügig schwächer wirksam als Empagliflozin 25 mg bei vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit beider Dosierungen – wurde daher entschieden, dass auch die 10 mg Dosierung den Patienten zur Verfügung gestellt werden soll. Beide Dosierungen von Empagliflozin wurden wegen ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von der EMA und der FDA Mitte 2014 zugelassen. Für die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultierte hieraus jedoch eine Unsicherheit, da für Empagliflozin 10 mg keine direkt mit	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid vergleichende Studie vorliegt. Darin zeigt sich eine Herausforderung des AMNOG-Prozesses: Die Zulassung basiert auf Studien, die Jahre zuvor geplant wurden und bildet im Anschluss wiederum die Grundlage für die Bewertung einzelner Studien aus einem umfassenden Studienprogramm. Um diese Unsicherheit zu adressieren und quantifizieren, wurden mit dem Frühbewertungsdossier sowie der hier vorliegenden Stellungnahme sowohl eine direkt vergleichende Studie als auch mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt. Die direkt vergleichende Studie entspricht den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG. Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und ≤10% eingeschlossen, die zuvor mit einer täglichen Metformin-Dosierung ≥ 1.500 mg oder der maximal tolerierten Dosis therapiert wurden. In der Studie wurde die Metformin-Dosis unverändert beibehalten, die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Der Nüchtern-Plasmaglukose Bereich für eine Dosiserhöhung lag im mittleren Bereich der in Leitlinien empfohlen wird und stellte eine „soll“-Bestimmung dar die im Sinne einer individuellen Therapie umgesetzt werden konnte. Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit ist gegeben. Die Analysen erfolgten zudem auf Basis individueller Patienten-Daten. Insgesamt liegt mit dem Frühbewertungsdossier sowie der Stellungnahme ein vollständiger Datenpool an indirekten Vergleichen vor. Die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte sind sowohl untereinander als auch zu den Ergebnissen aus der direkt vergleichenden Studie konsistent. Die Ergebnisse aus den zusätzlich vorgelegten indirekten Vergleichen bestätigen die Ergebnisse aus dem Dossier. Es zeigt sich, dass Empagliflozin 10 mg und Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Veränderung, Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen in der Zweifachtherapie mit Glimepirid vergleichbar sind. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich be-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stätigter bzw. symptomatischer (Plasmaglukose <54 mg/dl) Hypoglykämien sowie des Anteils der Patienten mit Gewichts- und Blutdruckreduktion. Diese Ergebnisse sind auch in der deutlichen Ausprägung der Effekte konsistent zum direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg mit Glimepirid in Kombination mit Metformin und zeigen damit den Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich mehrerer patientenrelevanter Endpunkte. Im Jahr 2015, bereits ein Jahr nach Erteilung der Zulassung, werden die Ergebnisse der kardiovaskulären EMPA REG OUTCOME™-Studie mit harten Endpunkten (u.a. Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt) vorliegen.	
	4. Die direkt vergleichende Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) ist für die Nutzenbewertung geeignet Nach der AM-NutzenV, welche den Rahmen für die frühe Nutzenbewertung setzt, sind „*für die erstmalige Bewertung nach §35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen*“ (AM-NutzenV, §5 Abs. 3). „*Basis [für die Bewertung] sind die arzneimittelrechtliche Zulassung (…) und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin*.“ (AM-NutzenV; §5 Abs. 3). Übertragen auf Empagliflozin werden die vorgenannten Kriterien erfüllt. Hierzu lassen sich folgende fünf Thesen aufstellen, die nachfolgend belegt werden: 6) Die Studie 1245.28 liegt innerhalb der Zulassung von Empagliflozin 7) Glimepirid wurde in der Studie gemäß Fachinformation eingesetzt 8) Der Patienteneinschluss war angemessen und entspricht auch der deutschen Versorgungsrealität	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	9) In der Studie war eine gemäß Leitlinien individualisierte Therapie möglich 10) Die Ergebnisse der Studie 1245.28 können zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden **2.1 Die Studie 1245.28 liegt innerhalb der Zulassung von Empagliflozin** Die klinische Entwicklung der Phase III von Empagliflozin wurde im Jahr 2010 begonnen. In diesem Studienprogramm wurde die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin mit einer Dosierung von 25 mg vs. Glimepirid+Metformin geplant, da diese Dosierung bei Phase-II-Studien als gut wirksame Dosierung mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil identifiziert wurde. Dies zeigte sich auch bei den Phase-III-Studien, in denen sowohl die 25 mg Dosierung als auch die 10 mg Dosierung untersucht wurden. Bei einer vergleichbaren Verträglichkeit der beiden Dosierungen ist die blutzuckersenkende Wirksamkeit nur leicht unterschiedlich, wobei die 10 mg Dosierung gegenüber der 25 mg Dosierung geringfügig schwächer wirksam ist. Basierend auf diesen Zulassungsstudien und weiteren Erkenntnissen erteilte die European Medicines Agency (EMA) wie auch die US Food and Drug Administration (FDA) Mitte 2014 die Zulassung mit der Empfehlung eine Therapie mit Empagliflozin 10 mg zu beginnen und bei Patienten, die Empagliflozin vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, die Dosis auf 25 mg erhöht werden kann. Dabei ist eine glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥60 ml/min/1,73 m^2 jeweils Voraussetzung. BI/Lilly sehen die Empfehlung, eine Therapie mit einer Dosierung von 10 mg zu beginnen, auch tatsächlich als Empfehlung an, die jedoch einem behandelnden Arzt im Rahmen einer individuellen Patiententherapie auch den Freiraum gibt, mit Empagliflozin 25 mg zu beginnen. Dies spiegelt sich beispielsweise auch in der Wortwahl in der Fachinformation wider. Bei Empagliflozin wird von einer „empfohlenen Anfangsdosis“ gesprochen (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e), wohingegen bei	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid angeführt wird, dass die „*Anfangsdosis 1 mg [beträgt]* (AbZ Pharma, 2013). **2.2 Glimepirid wurde in der Studie gemäß Fachinformation eingesetzt** Wie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bereits in vorangegangenen Entscheidungen zu oralen Antidiabetika (OAD) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung festgehalten hat, entspricht eine Studienvorgabe, einen Sulfonylharnstoff (hier Glimepirid) entsprechend „*einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, den Vorgaben der Fachinformation*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a) . Insofern kann die Durchführung der vorgeschriebenen Titration von Glimepirid nicht als Argument gegen die Eignung der Studie für die Anerkennung eines Zusatznutzens verwendet werden. In der Studie 1245.28 wurden die Vorgaben der Fachinformation (FI) von Glimepirid adäquat umgesetzt. Die Behandlung wurde mit einer Dosierung von 1 mg begonnen. Bei einer nicht zufriedenstellenden Stoffwechseleinstellung konnte die Dosis konservativ schrittweise in 4-wöchigen Abständen in 1 mg-Schritten auf die therapeutische Dosis von maximal 4 mg gesteigert werden. Da gemäß FI Glimepirid-Dosen von mehr als 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen die Wirkung verbessern, wurde von der Verwendung der in Deutschland maximal möglichen Dosis von 6 mg abgesehen (AbZ Pharma, 2013). **2.3 Der Patienteneinschluss war angemessen und entspricht auch der deutschen Versorgungsrealität** Die vorgelegte Studie entspricht den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG). Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und ≤10% eingeschlossen, die zuvor mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis therapiert wurden. In der Studie wurde die Metformin-Dosis unverändert beibehalten.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Studienprotokoll wurde als HbA1c-Einschlusskriterium für die Studie 1245.28 ein HbA1c-Wert ≥7,0 bis ≤10,0% zum Zeitpunkt der Screening-Visite definiert, die drei Wochen vor der Randomisierungsvisite stattfand. Der untere HbA1c-Grenzwert lag somit um 0,5% über dem in den Head-to-Head-Studien von Sitagliptin bzw. Saxagliptin vs. Sulfonylharnstoff (SH), die zu einem Zusatznutzen führten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). Zum Zeitpunkt der Randomisierung und Ausgabe der Prüfmedikation wurde aus der dann abgenommenen Blutprobe der Baseline HbA1c-Wert bestimmt. Obwohl die Hintergrundtherapie mit ≥ 1.500 mg bzw. der maximal tolerierten Dosis Metformin seit mindestens 12 Wochen stabil war, hatten zu diesem Zeitpunkt (3 Wochen nach der Screening-Visite) ein kleiner Anteil der Patienten (< 10%) einen HbA1c-Baseline Wert < 7% (Tabelle 2). Die Analyse der zu Baseline abgenommenen Blutprobe erfolgte zwangsläufig nach der Randomisierung und war nicht mehr entscheidend für die Aufnahme in die klinische Prüfung und stellt somit auch keine Protokollverletzung dar (Boehringer Ingelheim, 2013b). Dies hatte keinen Einfluss auf den abgeleiteten Zusatznutzen (Boehringer Ingelheim, 2014f). **Tabelle 2:** Verteilung der HbA1c-Ausgangswerte in Studie 1245.28 bei Randomisierung **Empagliflozin, N=765** / **Glimepirid, N=780** **Baseline HbA1c** — **n (%)** / **n (%)** **≥8,0%** — 313 (40,9) / 315 (40,6) **≥7,0 – <8,0%** — 377 (49,3) / 400 (51,3) **<7,0%** — 75 (9,8) / 65 (8,3) In der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird auf S. 17/18 in diesem Zusammenhang suggeriert,	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass sich in der Studie 1245.28 Patienten befanden, „*bei denen der vorgegebene normnahe Nüchtern-Plasmaglukosewert kein optimales Therapieziel darstellt (z. B. waren 21 % der Patienten 65 Jahre und älter)*“. Hierzu muss festgehalten werden, dass die aktuelle Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) keine konkreten Empfehlungen für ältere Patienten enthält. Die Orientierungsgrößen für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus liegen für HbA1c in einem Zielkorridor von 6,5-7,5% und für die Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) (Bundesärztekammer et al., 2013). Bei den im Dossier und in dieser Stellungnahme beschriebenen Subgruppen-Analysen der 1245.28-Studie (Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigte sich, dass es hinsichtlich Alter sowie Baseline HbA1c und bestätigter Hypoglykämien keine Interaktionen gibt (Boehringer Ingelheim, 2014c, Boehringer Ingelheim, 2014f). Somit besteht kein Zusammenhang zwischen Alter, HbA1c-Ausgangswert und Hypoglykämie-Häufigkeit. **2.4 In der Studie war eine gemäß Leitlinien individualisierte Therapie möglich** Als Entscheidungsbasis, ob eine nicht zufriedenstellende Stoffwechsellage vorliegt, war im Prüfplan der Studie 1245.28 ein NPG von >110 mg/dl (>6 mmol/l) definiert. Dieser Wert liegt im mittleren Bereich des in der aktuellen NVL definierten Bereichs von 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Die NVL gibt diesen Bereich als Orientierungshilfe an und führt weiter aus: „*Genauere Zielwerte (…) sollen von individuellen Faktoren wie Komorbidität, Lebenserwartung, Hypoglykämieneigung etc. abhängig gemacht werden und sind somit in Absprache mit dem behandelnden Arzt individuell festzulegen*.“ (Bundesärztekammer et al., 2013) Dieser Grundsatz findet sich auch in der Planung und Durchführung der Studie 1245.28 wieder. In die Studie 1245.28 wurden – gemäß den Ein- bzw. Ausschlusskriterien – nur Patienten eingeschlossen, für die die Teilnahme unter diesen gegebenen Bedingungen (einschließlich einem NPG-Zielwert von 110 mg/dl)	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kein Risiko darstellte. Darüber hinaus war jeder Studienarzt frei, auf der Basis von mindestens vier häuslichen NPG-Messungen in wöchentlichem Abstand, einer NPG-Messung in der Praxis und seiner individuellen klinischen Beurteilung der Verträglichkeit die Dosis erst bei höheren NPG-Werten zu steigern oder auch die Dosistitration auszusetzen, wenn er ein erhöhtes Hypoglykämierisiko sah. Die Dosis konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert und die Behandlung bei Hyper- oder Hypoglykämie abgebrochen werden. Es gab also bei jedem einzelnen Patienten im Studienverlauf eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung im Sinne einer individualisierten Therapie. BI/Lilly sehen dieses Vorgehen in der Studie 1245.28 in Einklang mit den zeitlich später publizierten Empfehlungen der NVL. Dass die patientenindividuelle ärztliche Entscheidung tatsächlich auch in der praktischen Durchführung Anwendung fand, belegen die nach 12-wöchiger Behandlung bestimmten NPG-Werte. 75% der Patienten unter Glimepirid hatten zu diesem Zeitpunkt eine NPG >109 mg/dl (CTR 1245.28, S. 1669)(Boehringer Ingelheim, 2013a). Die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid erhielten 40,1% der Patienten (CTR 1245.28, S. 1774)(Boehringer Ingelheim, 2013a). Dies verdeutlicht, dass die Ärzte die individuellen Behandlung des Patienten mit der Studienmedikation mit ausreichender Flexibilität durchgeführt haben. Die final erreichte mittlere Dosierung von Glimepirid betrug 2,71 mg/Tag und entspricht der in der deutschen Versorgungsrealität verwendeten mittleren Dosierung (IMS Health, 2012). Bestätigt wird dies auch durch den Vergleich der NPG für die Titrationsphase. Die Werte lassen im Mittel keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Empagliflozin 25 mg oder Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin erkennen (Tabelle 3) (Boehringer Ingelheim, 2013a).	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 3: Mittlere Nüchtern-Plasmaglukosewerte zu Baseline, zu den Titrationszeitpunkten und am Ende der Titrationsphase - FAS (LOCF, OC) **Zeitpunkt (Woche)** / **Empagliflozin 25 mg+Metformin (mg/dl)** / **Glimepirid+Metformin (mg/dl)** **Baseline** / 150,00 / 149,82 **4** / 133,51 / 134,97 **8** / 131,85 / 132,63 **12** / 130,55 / 130,41 **16** / 130,62 / 131,70 BI/Lilly sind der Auffassung, dass auch aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen HbA1c-Verläufe und der vergleichbaren NPG-Werte während der Titrationsphase in beiden Behandlungsarmen der Studie 1245.28 und des positiven EMA-Assessments zur vergleichbaren Wirksamkeit die Studie 1245.28 zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen ist. **2.5 Die Ergebnisse der Studie 1245.28 können zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden** Im Rahmen der direkten Vergleichsstudie 1245.28 bildet die Empagliflozin 25 mg Dosis die maximal zu erwartenden Verträglichkeitsrisiken sowie die höchste Effektivität der zugelassenen Empagliflozin-Dosierungen ab. Nach Ansicht von BI/Lilly kann die 25 mg Dosierung im Einzelfall auch als Startdosis genutzt werden. Die Studie an sich wurde gemäß der deutschen Versor-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gungsrealität und unter Beachtung der entsprechenden Fachinformationen durchgeführt. Eine gemäß Leitlinien individualisierte Therapie der Patienten war in der Studie möglich. Deswegen sollte die Studie 1245.28 als bestverfügbare Evidenz bei der Entscheidung durch den G-BA berücksichtigt werden.	
	4. Empagliflozin 25 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen Empagliflozin ist ein wirkungsvoller Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2-Inhibitor), der einen relevanten Stellenwert in der Therapie des Typ-2-Diabetes hat und einen medizinischen Bedarf deckt. Für die Kombination mit Metformin in der Zweifachtherapie liegt eine direkte Vergleichsstudie vor, welche die methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG erfüllt. Die Studienergebnisse zeigen für Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser wird im nachfolgenden anhand von drei Aspekten verdeutlicht: 4) Die Reduktion von Hypoglykämien ist patientenrelevant und unabhängig von der Blutzuckersenkung 5) Die blutzuckersenkende Wirksamkeit ist mindestens vergleichbar mit Saxagliptin, bei einer vergleichbaren Reduktion von Hypoglykämien 6) Empagliflozin hat einen positiven Einfluss auf Blutdruck und Gewicht **3.1 Die Reduktion von Hypoglykämien ist patientenrelevant und unabhängig von der Blutzuckersenkung** Neben der Senkung des Blutzuckers ist die Vermeidung von Hypoglykämien bei einer Therapieentscheidung von großer Bedeutung. Hypoglykämien werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie z.B. Arrhythmien in Verbindung gebracht (Chow et al., 2014). Studien, wie z.B. die ADVANCE-Studie, weisen auf ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere mikro- und makrovaskuläre Ereignisse sowie kardiovaskulären Tod bei Typ-2-Diabetikern mit wiederholt auftretenden Hypoglykämien hin (Johnston et al., 2011, Zoungas et al., 2010). Die Häufigkeit des Auftretens wie auch der Schweregrad einer Hypoglykämie führen	

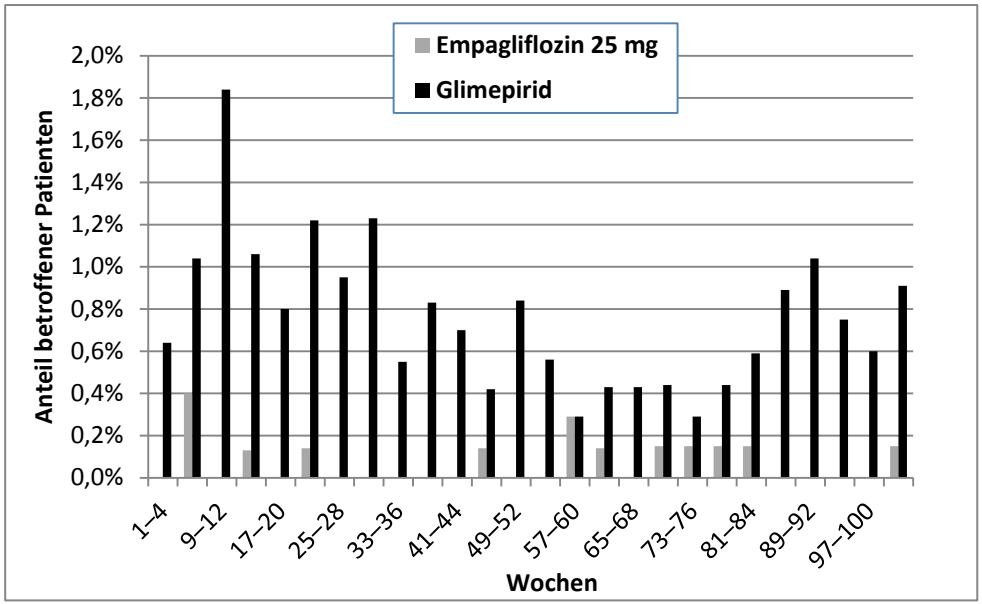
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu einer Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Barnett et al., 2010, Marrett et al., 2009). Zudem begünstigen wiederholt auftretende Hypoglykämien das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (Whitmer et al., 2009). Aufgrund ihrer großen Bedeutung werden die Hypoglykämien auch bei den Zielen im deutschen Disease-Management-Programm (DMP) explizit hervorgehoben (IQWiG, 2011). Ihre Wichtigkeit spiegelt sich inzwischen auch in verschiedenen Entscheidungen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von oralen Antidiabetika wider. In der Nutzenbewertung der Kombinationstherapie von Sitagliptin+Metformin stellte der G-BA fest: „*In der Gesamtbetrachtung liegt für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin (…) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (…) aufgrund der Ergebnisse zu den symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (…) [vor]*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a) Für die Wirkstoffkombination Saxagliptin+Metformin begründet der G-BA seine Entscheidung für einen geringen Zusatznutzen in der Zweifachtherapie folgendermaßen: „*Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (…) handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien) erreicht wird.*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b) Somit wurde für die Zweifachtherapie dieser beiden Gliptine die Verringerung der Häufigkeit von (symptomatischen) Hypoglykämien als Zusatznutzen eingestuft. Die NVL äußert sich zum Thema Hypoglykämien folgendermaßen: „*Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld*“, weshalb deren Vermeidung große Bedeutung zu-	

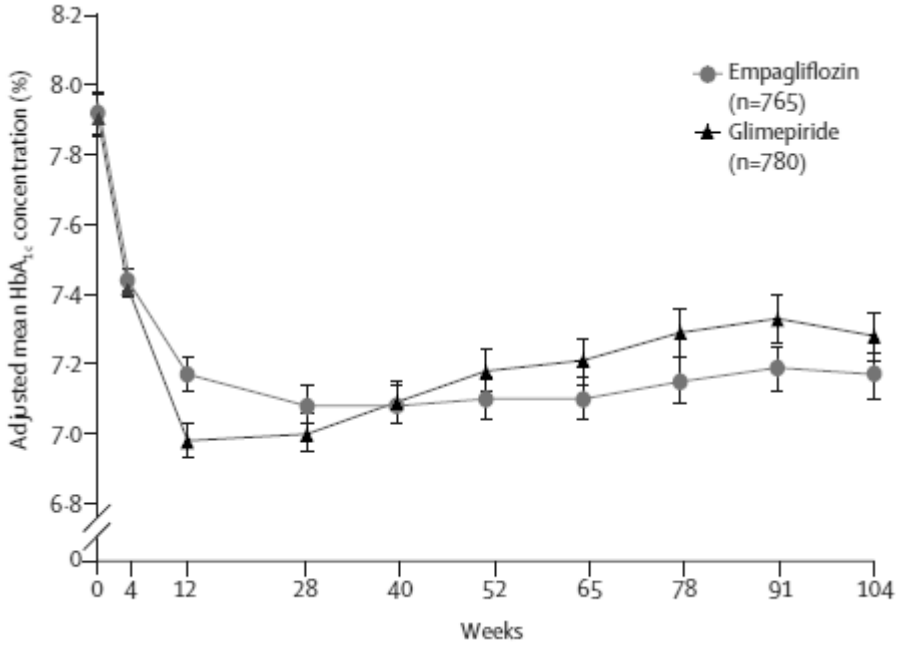
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kommt (Bundesärztekammer et al., 2013). BI hat im Modul 4B des Empagliflozin-Dossiers belegt, dass es unter Empagliflozin+Metformin zu signifikant weniger bestätigten und potenziell schwerwiegenden symptomatischen (Plasmaglukose (PG) <54 mg/dl) Hypoglykämien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Glimepirid+Metformin kommt. Insgesamt zeigt sich für Glimepirid+Metformin im Vergleich zu Empagliflozin+Metformin ein ca. 10-fach höheres Risiko für bestätigte und symptomatische (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien ab. Zudem traten unter Empagliflozin+Metformin im Gegensatz zu Glimepirid+Metformin keine schweren Hypoglykämien (definiert als Patient benötigt Fremdhilfe zur Gabe von Kohlenhydraten oder Glucagon oder für andere lebensrettende Maßnahmen) auf. BI hat in seinem Dossier zur frühen Nutzenbewertung auch den zeitlichen Verlauf der bestätigten Hypoglykämien dargestellt, aus dem ersichtlich ist, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien unter Glimepirid+Metformin nicht auf die Titrationsphase beschränkt ist, sondern für den gesamten Studien-Zeitraum gilt, so dass auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung folgerte: „*die beiden Abbildungen* [gemeint sind HbA1c-Verlauf und Auftreten der Hypoglykämien] *legen nahe, dass das häufigere Auftreten von Hypoglykämien unter Glimepirid nicht allein durch den Unterschied in der Blutzuckersenkung erklärt werden kann.*“ (IQWiG, 2014) Nachdem das IQWiG auf die fehlende Darstellung des zeitlichen Verlaufs der „*als valide und patientenrelevant zu betrachtende[n] Auswertung von symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)*“ in seiner Nutzenbewertung hingewiesen hat, führten BI/Lilly eine entsprechende Nachanalyse der Studie 1245.28 durch. In Abbildung 1 ist der zeitliche Verlauf der symptomatischen Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) für 4-wöchige Zeitabschnitte dargestellt. Es zeigt sich, dass unter Glimepirid+Metformin in allen 26 Zeitintervallen symptomatische Hypoglykämien auftreten. Bei Empagliflozin+Metformin traten hingegen nur in 11 von 26 Zeitintervallen symptomatische Hypoglykämien auf. Hinsichtlich der zeitlichen Verteilung zeigt sich weiterhin, dass die symptomatischen Hypoglykämien unter Glimepirid+Metformin nicht nur während der Titrationsphase, sondern auch in der Zeit	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zwischen Woche 17 und Woche 52 sowie zwischen Woche 85 und Woche 104 besonders häufig auftraten. Dies veranschaulicht, dass das deutlich gehäufte Auftreten der symptomatischen Hypoglykämien im Glimepirid+Metformin-Arm nicht auf die anfängliche Titration zurückzuführen ist, sondern vielmehr auf die Behandlung mit Glimepirid+Metformin zurückgeht und diese selbst dann weit häufiger auftreten, wenn die HbA1c-Senkung im Glimepirid+Metformin-Arm (siehe Abbildung 2) geringer ist als im Empagliflozin+Metformin-Arm.  **Abbildung 1**: Inzidenz bestätigter symptomatischer Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) bei Empagliflozin vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin	

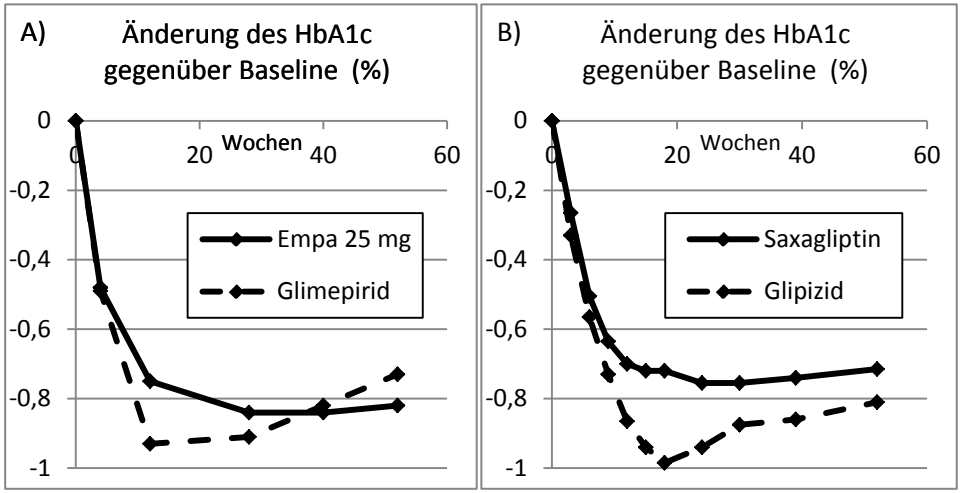
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 2**: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie 1245.28 (ANCOVA, LOCF) Diese Ergebnisse bestätigen, dass nicht nur die im Dossier detailliert dargestellten bestätigten Hypoglykämien, sondern auch die symptomatischen (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien unter Empagliflozin+Metformin deutlich seltener auftreten als unter Glimepirid+Metformin und dass diese Unterschiede nicht durch die Blutzucker-Senkung erklärt werden können. Aufgrund des Unterschieds im Auftreten der teils als nicht schwerwiegende Nebenwirkung einzustufenden bestätigten Hypoglykämien und der teils als potenziell	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwiegende Nebenwirkung einzustufenden symptomatischen (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien sowie der sehr starken Ausprägung dieses Unterschieds wird für die Zweifachtherapie Empagliflozin+Metformin ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. **3.2 Die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Empagliflozin ist mindestens vergleichbar mit Saxagliptin, bei einer vergleichbaren Reduktion von Hypoglykämien** Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der NPG-gesteuerten Titration von Glimepirid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzucker-Senkung gegenüber der festen Empagliflozin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen, insbesondere während der Glimepirid-Titrationsphase, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen der Studie 1245.28 ähnlich. Es tritt eine rasche und vergleichbare Senkung des HbA1c-Werts in den ersten 4 Wochen auf. Darauf folgt in der Glimepirid-Gruppe eine etwas stärkere Absenkung zwischen Woche 4 und 20, wobei die maximale Differenz zwischen Empagliflozin und Glimepirid zu Woche 12 ca. 0,17% beträgt. Ab Woche 12 gleichen sich jedoch die Verläufe beider Behandlungsarme wieder an und die Kurven von Empagliflozin 25 mg und Glimepirid schneiden sich zu Woche 40. Zu Woche 52 ist eine Differenz von -0,08% (95%-KI [-0,17; 0,00]) zugunsten von Empagliflozin und nach Woche 104 eine statistisch signifikante Überlegenheit von -0,11% (95%-KI [-0,21; -0,01]) zugunsten von Empagliflozin vorhanden (Abbildung 2). In den jeweiligen frühen Nutzenbewertungen von Sitagliptin und Saxagliptin wurde bei ähnlichen Unterschieden in der frühen Behandlungsphase vom G-BA insge-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	samt die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit akzeptiert und die Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). In den nachfolgenden Abbildungen ist der HbA1c-Kurvenverlauf der direkten Vergleichsstudie von Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1-4 mg (Abbildung 3A) sowie von Saxagliptin 5 mg vs. Glipizid 5-20 mg (Abbildung 3B) in der Zweifachtherapie mit Metformin dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerte auf 0 normiert dargestellt (Göke B et al., 2010, Ridderstrale et al., 2014b).  **Abbildung 3**: HbA1c-Verläufe von Empagliflozin vs. Glimepirid (A) und Saxagliptin vs. Glipizid (B) in der Zweifachtherapie mit Metformin[214].	

[214] Als Limitation ist zu beachten, dass es sich bei der Darstellung der Empagliflozin-Studiendaten um die mixed model repeated measures, observed cases-Population handelt, während bei der Saxagliptin-Studie die Population des per-protocol-Analysesets dargestellt ist.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Modifiziert nach (Göke B et al., 2010, Ridderstrale et al., 2014b) BI/Lilly sind der Auffassung, dass aufgrund der dargestellten HbA1c-Verläufe in beiden Behandlungsarmen der Studie 1245.28 diese – auch im Vergleich zu anderen bereits bewerteten oralen Antidiabetika - zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Werden in diesem Kontext die Hypoglykämien aus beiden Verfahren miteinander verglichen, bestätigt sich der zuvor postulierte Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien gegenüber der ZVT Glimepirid. Bei dieser Betrachtung ist allerdings zu beachten, dass die Hypoglykämie-Definition aus der Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin) und aus der Studie D1680C00001 (Saxagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin) voneinander abweichen. Vergleichbar sind „symptomatische Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl“ nach 52 bzw. 104 Wochen in Studie 1245.28 und „bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <50 mg/dl)“ nach 52 Wochen in Studie D1680C00001. Die Effekte sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Empagliflozin bzw. Saxagliptin und in der Größenordnung vergleichbar (Tabelle 4). **Tabelle 4**: Symptomatische Hypoglykämien mit PG <50 (Saxagliptin) bzw. PG <54 mg/dl (Empagliflozin) [table below]	

	n / N	OR 95 %-KI	Quelle
Saxagliptin+Met. vs. Glipizid+Met. (52 Wo.)	1 / 359 vs. 36 / 359	0,14 [0,07; 0,26]	(Göke B et al., 2010, IQWiG, 2013b)
Empa 25 mg+Met. vs. Glimepirid+Met. (52	2 / 765 vs. 49 / 780	0,04 [0,01; 0,16]	M4B, S. 331 (Boehringer

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Wo.)			Ingelheim, 2014c)
Empa 25 mg+Met. vs. Glimepirid+Met. (104 Wo.)	5 / 765 vs. 63 / 780	0,08 [0,03; 0,19]	M4B, S.138 (Boehringer Ingelheim, 2014c)

Die HbA1c-Verläufe von Empagliflozin+Metformin und Saxagliptin+Metformin werden von BI/Lilly als vergleichbar angesehen und erlauben eine detaillierte Betrachtung weiterer Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter.

3.3 Empagliflozin hat einen positiven Einfluss auf Körpergewicht und Blutdruck

Die NVL führt unter den spezifischen Therapiezielen für Typ-2-Diabetiker auch die Reduktion des Körpergewichts und des Blutdrucks an. Dabei werden Zielwerte für die Gewichtsreduktion von etwa 5 % (bei einem body mass index [BMI] von 27 bis 35 kg/m^2) oder > 10 % (bei BMI > 35 kg/m^2) und für den Blutdruck von < 140 mmHg (systolischer Blutdruck, SBP) und 80 mmHg (diastolischer Blutdruck, DBP) angegeben.

BI/Lilly sind der Auffassung, dass es sich bei beiden Endpunkten um für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte handelt, die bei der Bewertung durch den G-BA berücksichtigt werden sollten.

3.3.1 Körpergewicht

Die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wie auch die NVL weisen auf die Bedeutung der Vermeidung einer Gewichtszunahme bei Typ-2-Diabetikern hin (AkDÄ, 2009, Bundesärztekammer et al., 2013, Matthaei et al., 2009)

In den Therapieempfehlungen der AKdÄ wird die Vermeidung der Gewichtszunahme als Maßnahme zur Prävention makrovaskulärer Erkrankungen aufgeführt,

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Gewichtsneutralität als günstige Eigenschaft und eine Gewichtszunahme neben Hypoglykämien als unerwünschte Wirkung bezeichnet (AkDÄ, 2009). Auch in der evidenzbasierten Leitlinie der DDG wird eine Gewichtsneutralität oder -abnahme als Vorteil und eine Gewichtszunahme als Nachteil der Diabetes-Therapien beschrieben. Weiter wird ausgeführt, dass eine Blutzuckerzielwert-nahe Einstellung nur dann angestrebt werden soll, wenn sie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht (Matthaei et al., 2009). In den Praxisempfehlungen der DDG wird die Erreichung eines HbA1c-Ziels <6,5% unter Vermeidung von Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme als primäres Therapieziel aufgeführt und ausgeführt, dass bei Übergewicht, das bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten vorliegt, eine Gewichtsreduktion anzustreben ist (Matthaei et al., 2011). In der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes wird eine Gewichtszunahme als Schaden dargestellt und eine Gewichtszunahme als häufige unerwünschte Nebenwirkung bezeichnet. Darüber hinaus wird darin eine Gewichtsreduktion >5% (bei Patienten mit einem BMI >27 und ≤35 kg/m² bei Baseline) und >10% (BMI >35 kg/m² bei Baseline) als Therapieziel zur Verbesserung der Stoffwechselsituation empfohlen (Bundesärztekammer et al., 2013). Nach Auffassung von BI/Lilly sind eine Körpergewichtszunahme als unerwünschte Nebenwirkung und eine Beibehaltung oder gar Reduktion des Körpergewichts in Hinblick auf die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern patientenrelevant und deswegen für die Nutzenbewertung von Empagliflozin zu berücksichtigen. Wie aus der in Tabelle 13 des IQWiG-Berichts (Anhang A) für „*Ergänzender Endpunkt Körpergewicht*“ gezeigten absoluten Änderung des Körpergewichts nach zweijähriger Behandlung ersichtlich ist, betrug die mittlere Gewichtsänderung bei Patienten unter Empagliflozin+Metformin -4,46 kg im Vergleich zu Glimepirid+Metformin (IQWiG, 2014). Auch die im Frühbewertungsdossier dargestellte Auswertung der Daten der Studie 1245.28 hinsichtlich des Erreichens der in der NVL vorgegebenen Gewichtsreduktionen zeigt, dass mit 22,5% in der Empagliflozin+Metformin-Gruppe fast 10-mal so viele Patienten die Zielwerte erreichten wie in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (2,4%) (Boehringer Ingelheim, 2014c).	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem ist hervorzuheben, dass dieser Gewichtsverlust mehrheitlich auf eine Abnahme des subkutanen und viszeralen Fetts zurückzuführen ist (Ridderstrale et al., 2014b). Dies ist auch deshalb als positiv zu werten, weil das viszerale Fettgewebe als Syntheseort von Verbindungen angesehen wird, die die Wirkung des Insulin herabsetzen (Kellerer, 2001, Tchernof and Despres, 2013). Damit ergibt sich ein relevanter Vorteil in diesem patientenrelevanten Endpunkt der Gewichtskontrolle für Empagliflozin im Vergleich zur ZVT, woraus aus Sicht von BI/Lilly ein Zusatznutzen ableitbar ist. **3.3.2 Blutdruck** Bluthochdruck stellt die häufigste Komorbidität bei Typ-2-Diabetikern dar und ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Mikroangiopathie (Adler A.I. et al., 2000, Bundesärztekammer et al., 2013, Klein R., 1989, Turner R.C., 1998). Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie (Adler A.I. et al., 2000) und Retinopathie (Adler A.I. et al., 2000, Klein R., 1989, Turner R.C., 1998) gezeigt werden. Als Zielgröße für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes mellitus wird in der NVL für den Blutdruck ein systolischer Wert von <140 mmHg und ein diastolischer Wert von 80 mmHg angegeben (Bundesärztekammer et al. 2013). In Deutschland ist ein großer Teil der Typ-2-Diabetiker schlecht eingestellt, 45% der Patienten erreichen diese Zielwerte nicht (Merker et al., 2011). Wie in Tabelle 5 gezeigt, erreichen bei 2-jähriger Behandlung mit Empagliflozin 25 mg+Metformin annähernd doppelt so viele Patienten diese Blutdruck-Zielwerte als unter der ZVT Glimepirid+Metformin (22,4% vs. 11,3%). Auch bei Zugrundelegung der Zielwerte (<140/<85 mmHg) der gemeinsamen Leitlinie der Europäischen Gesellschaften für Hypertension (ESH) und Kardiologie (ESC) (Mancia G., 2013) haben unter der ZVT Glimepirid ungefähr doppelt so viele Patienten diese Zielwerte auch nach 2 Jahren noch nicht erreicht wie unter Empagliflozin.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

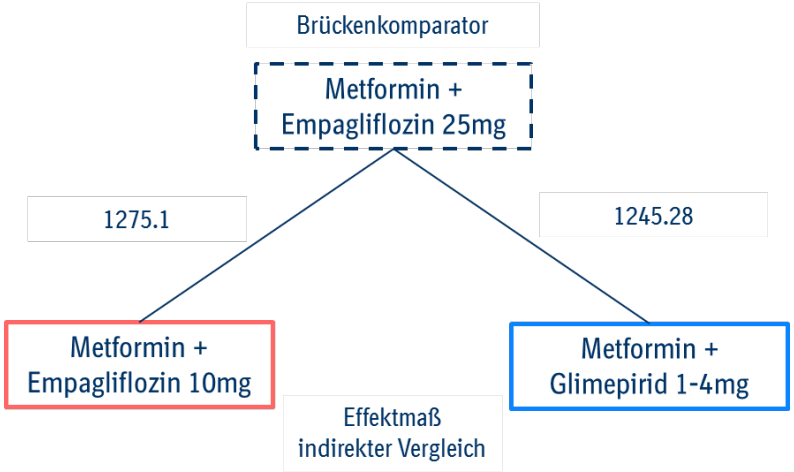
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 5: Responder-Rate hinsichtlich der Erreichung des Blutdruck-Zielwerts gemäß der NVL und der Europäischen Gesellschaft für Hypertension sowie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie **Responder-Kriterium (SBP/DBP)** | **Empagliflozin 25 mg+ Metformin** | **Glimepirid+Metformin** Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline, N | Patienten mit kontrolliertem Blutdruck nach 104 Wochen, n (%) | Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu Baseline, N | Patienten mit kontrolliertem Blutdruck nach 104 Wochen, n (%) **<140/<80 mmHg*** | 433 | 97 (22,4) | 453 | 51 (11,3) **<140/<85 mmHg**** | 323 | 92 (28,5) | 328 | 46 (14,0) DBP = diastolischer Blutdruck, SBP = systolischer Blutdruck * Nationale VersorgungsLeitlinie ** Leitlinie der ESH/ESC (Mancia G., 2013) Dies belegt, dass es unter Empagliflozin zu einer nennenswerten Verbesserung	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei dem bei Typ-2-Diabetikern häufig vorhandenen Bluthochdruck kommt, wodurch sich auch diesbezüglich ein Zusatznutzen von Empagliflozin ergibt. Dadurch, dass Empagliflozin neben der Blutzuckerkontrolle und einer Reduktion von Hypoglykämien zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren Körpergewicht und Blutdruck führt, erfüllt es einen durch bislang etablierte Antidiabetika nicht gedeckten therapeutischen Bedarf.	
	7. Die indirekten Vergleiche sind gemäß den internationalen Standards durchgeführt worden und können daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden Die klinische Entwicklung der Phase III von Empagliflozin wurde im Jahr 2010 begonnen. In diesem Studienprogramm wurde die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin mit einer Dosierung von 25 mg vs. Glimepirid+Metformin geplant, da diese Dosierung bei Phase-II-Studien als gut wirksame Dosierung mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil identifiziert wurde. Ende 2012 wurde die Zulassung für Empagliflozin in der Dosierung 25 mg bei der EMA und der FDA beantragt. Im Laufe des Jahres 2013 wurden im Rahmen der Behördeninteraktionen zusätzliche Analysen für Empagliflozin durchgeführt und es wurden neue Erkenntnisse anderer Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren bekannt. Aufgrund der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Empagliflozin 10 mg bei geringerer Substanz-Exposition – Empagliflozin 10 mg ist geringfügig schwächer wirksam als Empagliflozin 25 mg bei vergleichbarer Sicherheit beider Dosierungen – wurde daher entschieden, dass auch die 10 mg Dosierung den Patienten zur Verfügung gestellt werden soll. Beide Dosierungen von Empagliflozin wurden wegen ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von den europäischen und amerikanischen Behörden Mitte 2014 zugelassen. Diese regulatorische Entscheidung erweitert für behandelnde Ärzte und Patienten den therapeutischen Entscheidungsspielraum, in dem zwischen zwei wirksamen und sicheren Dosierungen gewählt werden kann. Für die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert hieraus jedoch eine gewisse Unsicherheit, da für Empagliflozin 10 mg keine direkt vergleichende Studie zu Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Met-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin vorliegt. Hieran zeigt sich eine Herausforderung durch das AMNOG: Die Zulassung basiert auf Studien, die Jahre zuvor geplant wurden, und bildet im Anschluss wiederum die Grundlage für die Bewertung einzelner Studien aus einem umfassenden Studienprogramm durch den G-BA. Um diese Unsicherheit zu adressieren und quantifizieren, wurden mit dem Frühbewertungsdossier sowie der hier vorliegenden Stellungnahme mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt. Dies steht explizit im Einklang mit dem rechtlichen Rahmen der frühen Nutzenbewertung, in dem es heißt: • „*Für die erstmalige Bewertung nach §35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen.*“ (AM-NutzenV, §5 Abs. 3) • „*Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.*“ Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher (Bucher et al., 1997) basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit (Bender et al., 2012) ist gegeben. Für alle im Dossier dargestellten Analysen konnten jeweils die Rohdaten verwendet werden. Während bei anderen Nutzenbewertungsdossiers für indirekte Vergleiche häufig auf Publikationen mit unterschiedlichen Studien- bzw. Endpunktdefinitionen zurückgegriffen werden musste, in denen zudem meist nicht alle Endpunkte bzw. statistischen Kenngrößen dargestellt werden, wurde für das Empagliflozin-Dossier eine konsistente Ableitung aller Parameter durchgeführt. Alle Studiendokumente und Patientendaten waren verfügbar und somit konnten auch die Ähnlichkeitsannahmen im Detail überprüft werden. Der zur Berechnung verwendete adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher (Bucher et al., 1997) entspricht den internationalen Standards und wird auch vom IQWiG akzeptiert (IQWiG, 2013a). Aufgrund	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Datenlage und Analysemethodik ergibt sich, dass für die Fragestellung B1: Zweifachtherapie mit Empagliflozin 10 mg+Metformin relevante Daten vorliegen. **7.1. Der indirekte Vergleich I basiert auf einem vollständigen Studienpool und kann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden** Der indirekte Vergleich I wurde mit den beiden Studien 1245.28 und 1275.1 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin durchgeführt (Abbildung 4).  **Abbildung 4**: Indirekter Vergleich I: 1245.28/1275.1	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Extensionsstudie 1245.31 war die geplante Anschluss-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin+ Sulfonylharnstoff) und wurde im Frühbewertungsdossier begründet ausgeschlossen. Patienten, welche die entsprechenden 24-wöchentlichen Hauptstudien vollständig durchlaufen hatten, konnten nach erneuter schriftlicher Einwilligung unter der ursprünglich randomisierten doppelblinden Behandlung weitergeführt werden, bis der letzte in die Extension-Studie eingeschlossene Patient insgesamt 76 (=24+52) Wochen behandelt worden war; eine 4-wöchige Nachbeobachtungsperiode schloss sich an. BI hat die Eignung dieser Studien bei der Erstellung des Dossiers geprüft. Aufgrund der nur 24-wöchigen Studiendauer der Studie 1245.23 bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich allerdings nicht berücksichtigt. Diese Entscheidung wurde durch einen nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffekt in er Studie 1245.31 gestützt. Der Anteil der in die Extensionsstudie 1245.31 aufgenommenen Patienten der Studie 1245.23 mit Hintergrundmedikation Metformin betrug 66,7% (Placebo), 79,7% (10 mg Empagliflozin) bzw. 71,4% (25 mg Empagliflozin). Die gesamte durchschnittliche Studienmedikationsdauer betrug 488 (Placebo), 574 (10 mg Empagliflozin) bzw. 525 (25 mg Empagliflozin) Tage. Die Ergebnisse der direkten Vergleichsstudie 1245.23 wurden darüber hinaus im Dossier als Nachweis des Nutzens dargestellt. Sie erlauben zudem die Abschätzung der Effektunterschiede zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg. Von daher sind alle relevanten Studien im Frühbewertungsdossier transparent dargestellt worden. **7.2. Der Indirekte Vergleich I zeigt einen Zusatznutzen für Empagliflozin 10 mg und bestätigt die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich**	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachfolgend werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs I (Studien 1275.1 und 1245.28), welcher bereits im Dossier dargestellt wurde, aus Gründen der Übersichtlichkeit nochmals präsentiert (Tabelle 6).	

Tabelle 6: Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Studie 1275.1 und 1245.28 für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (52 Wochen) („Indirekter Vergleich I“)

Endpunkt	**OR[1] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
HbA1c-Änderung			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	MWD: -0,11 [-0,34; 0,12]
Responderanalyse HbA_{1c}			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	-0,01 [-0,13; 0,12]
Gewichtsreduktion Resp.-Rate*			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	30,43 [12,25; 75,57]	20,32 [9,15; 45,14]	0,34 [0,22; 0,45]
Blutdrucksenkung Resp.-Rate**			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,33 [0,72; 2,48]	1,22 [0,88; 1,69]	0,07 [-0,09; 0,22]
MACE-3-Ereignisse			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	0,01 [0,00; 0,03]
Gesamtrate UE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,67 [0,38; 1,18]	0,90 [0,77; 1,06]	-0,08 [-0,19; 0,04]
SUE			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,85 [0,28; 2,57]	0,85 [0,30; 2,42]	0,00 [-0,06; 0,06]
Harnwegsinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,07 [0,49; 2,37]	1,07 [0,53; 2,16]	0,00 [-0,08; 0,08]
Studienabbrüche aufgrund UE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	4,03 [1,07; 15,21]	3,81 [1,06; 13,67]	0,05 [0,00; 0,11]
Genitalinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	6,00 [2,09; 17,24]	5,57 [2,07; 14,98]	0,07 [0,00; 0,14]
Bestätigte Hypoglykämien			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,02 [0,00; 0,14]	0,03 [0,01; 0,17]	-0,21 [-0,26; -0,17]
Bestätigte Hypoglykämien (Woche 16-52)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	-0,14 [-0,17; -0,11]
Symptomatische Hypoglykä-mien (PG <54 mg/dl)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	-0,06 [-0,08; -0,04]

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, KI: Konfidenzintervall, MACE: Major adverse cardiovascular events; MWD: Mittelwertdifferenz, n.k.: nicht kalkulierbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

[1] Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA_{1c}.

* Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

** Systolischer (SBP) / diastolischer (DBP) Blutdruck

<140/90 mmHg bei Patienten mit unkontrollierten Blutdruck zu Baseline

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7.3. Der indirekte Vergleich III (über denselben Brückenkomparator wie im indirekten Vergleich I) bestätigt den zuvor gezeigten Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg **Indirekter Vergleich der Studien 1275.1 + 1245.23/1245.31 und 1245.28** Aufgrund des Hinweises in der Nutzenbewertung des IQWiG wurden für die hier vorliegende Stellungnahme – auch trotz der zuvor getätigten Aussagen - zusätzlich die 52-Wochendaten der Studie 1245.23/.31 abgeleitet und für den indirekten Vergleich III (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg+Metformin) für Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid berücksichtigt. Bevor die Ergebnisse des neu berechneten indirekten Vergleichs bzw. des indirekten Vergleichs auf Basis gepoolter Daten dargestellt werden, folgt zunächst eine kurze Zusammenfassung des direkten Vergleichs Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Empagliflozin 25 mg+Metformin in der Studie 1245.23/1245.31. Für die Studie 1245.23/.31 zeigte sich nach 52 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 10 mg und Empagliflozin 25 mg bezüglich der HbA1c-Veränderung, des Anteils der Patienten mit Gewichtsreduktion (>5% für BMI >27 - <35 kg/m² bei baseline bzw. >10% für BMI ≥35 kg/m²), der Blutdruck Responder-Rate (SBP/DBP <130/80 mmHg bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu baseline), bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), bestätigter sowie symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien, Harnwegsinfektionen und Genitalinfektionen. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) war dagegen signifikant höher für Empagliflozin 10 mg (75,1% vs. 64,0% für Empagliflozin 25 mg), was jedoch als Zufallsbefund bewertet wird, da sich dieser bei anderen studienspezifischen bzw. studienübergreifenden Analysen nicht bestätigte. **Indirekter Vergleich der Studien 1245.23/.31 und 1245.28**	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der zusätzlich anhand der Studien 1245.23/.31 und 1245.28 durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich (IMS Health, 2014b) nach Bucher ergab folgende Ergebnisse für den Vergleich Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin (Tabelle 7): Nicht signifikant unterschiedlich waren die HbA1c-Veränderung, die Gesamtrate UE, SUE und die Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen. Signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichtsreduktion, der Blutdruck Responder-Rate und bestätigter Hypoglykämien. Bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit PG <54 mg/dl war lediglich die absolute Risikodifferenz signifikant unterschiedlich. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. **Tabelle 7**: Ergebnisse des indirekten Vergleichs III (Vergleich der Studien 1245.23/.31 und 1245.28 für Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin (52 Wochen))	

Endpunkt	**OR[1] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
HbA1c-Änderung			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	MWD: 0,02 [-0,14; 0,18]
Gewichtsreduktion Resp.-Rate*			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	15,77 [6,41; 38,82]	12,20 [5,70; 26,13]	0,22 [0,09; 0,36]
Blutdrucksenkung Resp.-Rate**			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	2,72 [1,39; 5,34]	2,32 [1,34; 3,99]	0,13 [0,03; 0,24]
Gesamtrate UE			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,41 [0,87; 2,28]	1,13 [0,98; 1,29]	0,08 [-0,02; 0,18]
SUE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,98 [0,82; 4,82]	1,89 [0,82; 4,35]	0,04 [-0,01; 0,10]
Harnwegsinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,59 [0,76; 3,34]	1,53 [0,78; 2,99]	0,04 [-0,02; 0,10]
Genitalinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	7,52 [2,80; 20,17]	6,86 [2,69; 17,54]	0,09 [0,03; 0,14]
Bestätigte Hypoglykämien			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,07 [0,02; 0,25]	0,09 [0,03; 0,29]	-0,19 [-0,23;-0,15]
Symptomatische Hypoglykä-mien (PG <54 mg/dl)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,08 [0,00; 1,27]	0,08 [0,01; 1,32]	-0,06 [-0,08;-0,03]

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, ; n.k.: nicht kalkulierbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

1: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA_{1c}.

* Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

** Systolischer (SBP)/diastolischer (DBP) Blutdruck <130/80 mmHg bei Patienten mit unkontrollierten Blutdruck zu Baseline

Quelle: (IMS Health, 2014b)

Indirekter Vergleich der gepoolten Daten der Studien 1275.1 + 1245.23/1245.31 mit Studie 1245.28

Zusätzlich wurde auch ein indirekter Vergleich mit den gepoolten 52-Wochen-

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten der Studien 1275.1 und 1245.23/.31 durchgeführt. Dazu wurden zunächst für jeden Endpunkt die Ergebnisse des bisherigen indirekten Vergleichs I (1275.1 und 1245.28) mit den entsprechenden Ergebnissen des zusätzlichen indirekten Vergleichs (1245.23/ 1245.31 und 1245.28) auf Heterogenität geprüft. Die Ergebnisse waren heterogen für den Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion (p=0,15) und die Gesamtrate der UE (p=0,03). Um dennoch einen Eindruck über die gepoolten Effekte zu gewinnen, wurden auch die Daten dieser Endpunkte gepoolt. Der indirekte Vergleich mit gepoolten Daten der Studien 1275.1 + 1245.23/1245.31 (IMS Health, 2014c) nach Bucher ergab folgende Ergebnisse für Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin (Tabelle 8): Nicht signifikant unterschiedlich waren die HbA1c-Veränderung, der Anteil der Patienten mit SUE und die Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen. Signifikante Unterschiede zugunsten von Empagliflozin 10 mg+Metformin zeigten sich bezüglich der Blutdruck Responder-Rate sowie bestätigter Hypoglykämien. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Die trotz der Heterogenität berechneten gepoolten Analysen für Gewichtsreduktion Responder-Rate und Gesamtrate UE bestätigen die bisherigen Schlussfolgerungen des Dossiers. Bezüglich der Gewichtsreduktion ist der gepoolte Effekt in der gleichen Größenordnung wie für alle separaten indirekten Vergleiche und belegt einen klaren Vorteil für Empagliflozin 10 mg, der nicht durch Heterogenitätsüberlegungen relevant relativiert werden kann. Auch die gepoolte Analyse der unerwünschten Ereignisse bestätigt die Ergebnisse der im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche. Sowohl der neu erstellte separate indirekte Vergleich der Studien 1245.23/.31 und 1245.28 als auch der gepoolte indirekte Vergleich mit den Studien1275.1 + 1245.23/1245.31 und 1245.28 bestätigen also die bisherigen Ergebnisse des indirekten Vergleichs I. Insgesamt zeigt sich somit der Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichtsreduktion, der Blut-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	druck Responder-Rate, bestätigter und symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen ist unter Empagliflozin 10 mg+Metformin höher als unter Glimepirid+Metformin.	

Tabelle 8: Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit gepoolten Daten der Studien 1275.1+1245.23/.31 und 1245.28 für Empagliflozin 10 mg+ Metformin vs. Glimepirid+Metformin (52 Wochen)

Endpunkt	**OR[1] [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
HbA1c-Änderung			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	n.k.	n.k.	MWD: -0,03 [-0,19; 0,13]
Gewichtsreduktion Resp.-Rate*			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	21,87 [10,06; 47,56]	15,57 [7,77; 31,22]	0,28 [0,19; 0,37]
Blutdrucksenkung Resp.-Rate**			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	2,80 [1,59; 4,95]	2,37 [1,49; 3,79]	0,14 [0,05; 0,22]
Gesamtrate UE****			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,99 [0,66; 1,48]	1,01 [0,90; 1,13]	0,01 [-0,07; 0,08]
SUE			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,39 [0,67; 2,88]	1,35 [0,68; 2,67]	0,03 [-0,02; 0,07]
Harnwegsinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	1,33 [0,74; 2,42]	1,29 [0,76; 2,20]	0,02 [-0,03; 0,07]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Genitalinfektionen			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	6,81 [2,93; 15,81]	6,21 [2,78; 13,86]	0,08 [0,03; 0,12]
Bestätigte Hypoglykämien			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	0,05 [0,02; 0,14]	0,06 [0,02; 0,17]	-0,20 [-0,24;-0,16]
Symptomatische Hypoglykämien (PG <54 mg/dl)			
Empa 10 mg+Met vs. Glim+Met	Nicht kalkuliert, da keine Ereignisse in Studie 1275.1		

HbA1c: Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, ; n.k.: nicht kalkulierbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis

1: Odds Ratio berechnet mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und *baseline*-HbA_{1c}.

* Gewichtsreduktion >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei *baseline*) und Gewichtsreduktion >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei *baseline*)

** Berechnungen trotz Hinweises auf Heterogenität (Heterogenitätstest: p=0.15)

*** Systolischer (SBP)/diastolischer (DBP) Blutdruck <130/80 mmHg bei Patienten mit unkontrollierten Blutdruck zu Baseline

**** Berechnungen trotz Heterogenität (Heterogenitätstest: p=0.03)

Quelle: (IMS Health, 2014c)

7.4. Begründung für die Verwendung der Studie 1218.20 mit dem Brückenkomparator Linagliptin 5 mg+Metformin zur Darstellung des Zusatznutzens

BI/Lilly sind der Auffassung, dass die Studie 1218.20 zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin 10 mg im indirekten Vergleich II geeignet ist.

Die im Prüfplan vorgesehenen und im Rahmen der Studie unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse des Patienten umgesetzten Titrationsschritte stehen

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Einklang mit der FI von Glimepirid. Der NPG-Zielwert von ≤110 mg/dl liegt im mittleren Bereich der Leitlinienempfehlungen (Bundesärztekammer et al., 2013). Die Interpretation aus der Nutzenbewertung des IQWiG: „*In der Studie 1218.20 kamen wegen der einseitigen Blutglukose-Zielwertvorgabe im Glimepiridarm unterschiedliche Therapieregime zur Anwendung. Offenbar wurden dadurch erhebliche Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen induziert. Die beobachteten Effekte könnten allein auf die unterschiedlichen Therapieregime zurückzuführen sein.*“ (IQWiG Nutzenbewertung Empa) ist nicht nachvollziehbar. Laut FI muss Glimepirid titriert werden, Linagliptin dagegen ist nur in der 5 mg Dosis zugelassen. Von daher kann im Rahmen einer klinischen Studie entweder keine oder alternativ nur eine „einseitige“ „NPG-Zielwertvorgabe untersucht werden. Ohne Zielwertvorgabe wäre die beobachtete NPG-Senkung von Glimepirid und somit der primäre Endpunkt (HbA1c-Veränderung nach 104 Wochen) nur sehr eingeschränkt verallgemeinerungsfähig gewesen. Ob bzw. in welchem Ausmaß die beobachteten Unterschiede in der Blutzuckersenkung durch das Leitlinien-konforme Anstreben eines NPG-Zielwerts induziert sein könnten und wie ähnlich die HbA1c-Verläufe sein müssten, um als vergleichbar zu gelten, ist zumindest strittig. Unabhängig davon, ob man die beobachteten HbA1c-Unterschiede als „erheblich“ oder innerhalb der klinischen Praxis als „vergleichbar“ einschätzt und unabhängig davon, ob man annimmt, diese wären fast vollständig oder zumindest teilweise auf die NPG-Zielwertvorgaben zurückzuführen, entspricht es nicht den Standards der evidenzbasierten Medizin, lediglich zu folgern, „dass die Studie nicht für eine Bewertung geeignet ist“ und mit dieser Argumentation alle weiteren Ergebnisse und Erkenntnisse unberücksichtigt zu lassen. Vielmehr gilt es zu versuchen, abzuschätzen, ob bzw. in welchem Maße sich dieser Designaspekt auf Unterschiede bzgl. anderer Therapieeffekte (z.B. Hypoglykämien) ausgewirkt haben könnte. Die in der Studie 1218.20 beobachteten relativen Risiken (RR) für Hypoglykämien (gesamt) betragen RR= 0,21 (95% KI: [0,16; 0,27]; p<0,0001) bzw. für schwere/schwerwiegende Hypoglykämien RR= 0,08 (95% KI: [0,01; 0,64]; p=0,0022).	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese positiven Effekte liegen selbst unter Berücksichtigung einer zu Ungunsten von Linagliptin angenommenen Unsicherheit des Effektes sehr weit von 1 entfernt (1,0 entspricht kein Unterschied der Risiken). Auch unter der nicht verifizierbaren Annahme einer starken Abhängigkeit von HbA1c- bzw. NPG-Zielwerten verbleibt immer noch ein klinisch relevanter Effekt. Dies wurde durch verschiedenste Sensitivitätsanalysen (u.a. nach HbA1c, Glimepiriddosis, Zeitverlauf der Hypoglykämien) bestätigt. Insgesamt bleibt für Linagliptin – wie für andere DPP4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen – ein nicht durch das Studiendesign erklärbarer, klinisch relevanter Effekt bezüglich der Vermeidung von Hypoglykämien (unabhängig von der exakten Hypoglykämie-Definition oder der betrachteten Subgruppe). Für den indirekten Vergleich II im Rahmen des Empagliflozin-Dossiers dient Linagliptin als Brückenkomparator. Selbst wenn man den Zusatznutzen von Linagliptin nicht anerkennt, kann man dennoch die Linagliptin-adjustierten Ergebnisse der Empagliflozin 10 mg Dosierung (aus Studie 1275.1) mit den Linagliptin-adjustierten Ergebnissen von Glimepirid (aus Studie 1218.20) vergleichen: Die Behandlungseffekte von Empagliflozin und Glimepirid, jeweils gegenüber Linagliptin, sind gleichgerichtet (stärkere HbA1c-Senkung) und vergleichbar. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin sollte die bestverfügbare Evidenz und damit auch die Studie 1218.20 mit dem Brückenkomparator Linagliptin 5 mg für einen indirekten Vergleich herangezogen und in Kontext zur Evidenz aus direktem Vergleich und weiteren indirekten Vergleichen gesetzt werden. Durch die separate Darstellung der indirekten Vergleiche im Dossier können mögliche Implikationen durch das Design je nach Endpunkt auch qualitativ beurteilt werden; bei einem vermuteten Bias und geringen oder nicht konsistenten Effekten kann der entsprechende Vergleich inhaltlich herabgestuft oder gar nicht bewertet werden.. Die im Dossier und in der Stellungnahme präsentierten indirekten Vergleiche sind untereinander konsistent sowie konsistent mit den Ergebnissen aus dem direkten Vergleich in der Studie 1245.28. Sie belegen einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg+Metformin vs. Glimepirid+Metformin.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	8. Empagliflozin 10 mg zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher (Bucher et al., 1997) basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit (Bender et al., 2012) ist gegeben. Die Analysen erfolgten zudem auf der Basis individueller Patienten-Daten. Insgesamt liegt mit dem Frühbewertungsdossier sowie der Stellungnahme ein vollständiger Datenpool an indirekten Vergleichen vor, der auch die Konsistenzannahme (Bender et al., 2012) erfüllt, indem die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte weitgehend konsistent untereinander sowie zu den Ergebnissen aus der direkt vergleichenden Studie sind. Die Ergebnisse aus dem mit dieser Stellungnahme vorgelegten neuen indirekten Vergleich zwischen den Studien 1245.23/31 und 1245.28 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin bestätigen die Ergebnisse aus dem im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich I zwischen den Studien 1275.1 und 1245.28 (ebenfalls über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin) genauso wie die neu vorgelegte gepoolte Analyse der beiden zuvor genannten indirekten Vergleiche. Es zeigt sich, dass Empagliflozin 10 mg und Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin hinsichtlich der HbA1c-Veränderung, Gesamtrate der UE, SUE und dem Anteil der Patienten mit Harnwegsinfektionen vergleichbar sind. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichts- und Blutdruckreduktion sowie bestätigter bzw. symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien. Insgesamt kann basierend auf den vorliegenden Daten für die Zweifachtherapie Empagliflozin 10mg+Metformin ebenfalls ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet werden.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	9. Empagliflozin ist eine sichere und gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus	

6.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die in der Studie 1245.28 aufgetretenen SUE führten meist nicht zum Studienabbruch. Ein Muster hinsichtlich der Häufung bestimmter Ereignisse konnte nicht festgestellt werden.

Eine höhere Zahl von SUE unter Empagliflozin wurde nur im direkten Vergleich von Empagliflozin 25 mg+Metformin mit der ZVT Glimepirid+Metformin beobachtet (Tabelle 9). Bei den beiden indirekten Vergleichen gab es keinen Hinweis auf höhere SUE Raten, im Gegenteil, das relative Risiko von Empagliflozin 10 mg versus Glimepirid war sogar jeweils geringer (RR=0,85 im indirekten Vergleich I und RR=0,61 im indirekten Vergleich II). Auch die Analyse aller gepoolter Daten im Rahmen der Zulassung für Empagliflozin vs. Placebo und aller anderen Vergleichspräparate (einschließlich Sitagliptin, Metformin und Glimepirid) zeigt konsistent eine vergleichbare Häufigkeit von Patienten mit SUE (Tabelle 9). Zusammenfassend kann daher gefolgert werden, dass der im direkten Vergleich beobachtete Effekt einen statistischen Zufallsbefund darstellt.

Tabelle 9: Anteil der Patienten mit SUE im Empagliflozin-Studienprogramm

	Placebo	Empagli-flozin10mg	Empagli-flozin25mg	Vergleichs-gruppen
Studie 1245.28 (Zweifachtherapie 104 Wochen)				Glimepirid
Anzahl Patienten, N	–	–	765	780
Patienten mit SUE, n (%)[1]			119 (15,6)	91 (11,7)
Studie 1245.31 (Monotherapie 76 Wochen)				Sitagliptin
Anzahl Patienten, N	229	224	223	223
Patienten mit SUE n (%)[2]	23 (10,0)	25 (11,2)	16 (7,2)	18 (8,1)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Gepoolte Analyse aller Patienten (SAF-5)				Alle[3]
Behandlungsdauer, Tage	286	328	353	327
Anzahl Patienten, N	3522	3620	4602	4676
Patienten mit SUE n (%)[4]	446 (12,7)	347 (9,6)	474 (10,3)	529 (11,3)

1: Modul 4B, S. 132 (Boehringer Ingelheim, 2014c)

2: (Roden M, 2014)

3: Alle Vergleichsgruppen incl.: Placebo, Sitagliptin, Metformin, Glimepirid

4: EPAR, S. 72 (European Medicines Agency, 2014a)

6.2 Modifizierte Auswertungen der Erkrankungen der Nieren- und Harnwege sowie Geschlechtsorgane und Brustdrüse

Modifizierte Auswertungen der Erkrankungen der Nieren- und HarnwegeDas IQWIG erwähnt in seiner Nutzenbewertung unter „nicht schwerwiegende unerwünschte [Ereignisse]“ „Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen“ als Nachteil einer Therapie mit Empagliflozin und referenziert auf Tabelle 13 im Anhang A seines Berichts. BI/Lilly legen nachfolgend dar, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid hinsichtlich dieser unerwünschten Ereignisse in der Zweifachtherapie mit Metformin besteht.

Tabelle 13 im Anhang des IQWiG Berichts unerwünschte Ereignisse und extrahiert Begleiterscheinungen, für die Studie 1245.28 die Inzidenz der unerwünschten Ereignissen, die unter dem System Organ Class (SOC) Begriff „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ subsumiert sind und in 14,6% bzw. 7,1% der Patienten unter Empagliflozin bzw. Glimepirid auftraten. Dieser Unterschied wird durch Begleiterscheinungen und Symptome, die mit einer durch den Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren ausgelösten osmotischen Diurese und der anfänglich vermehrten Urinvolumenausscheidung einhergehen. Dies ist in der Fachinformation als vermehrte Harnausscheidung beschrieben:

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Empagliflozin erhöhte die Glucoseausscheidung im Urin und führte dadurch zu einer Zunahme des Urinvolumens. Die beobachtete Zunahme des Urinvolumens war nicht dosisabhängig und ist klinisch nicht relevant.“ (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e) In einer mechanistischen Studie bei 78 Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo am 1. Tag ein um 800 ml/24 h größeres Urinvolumen gemessen, am 3. Tag ein um 500 ml/24 h und nach vier Wochen ein um 200 ml/24 h größeres Urinvolumen. Diese numerischen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Heise T, 2013). In einer post-hoc-Analyse der 1245.28-Studie haben BI/Lilly die Preferred Terms, die im möglichen Zusammenhang mit vermehrter Harnausscheidung stehen, nämlich wie Pollakisurie, Polyurie, Dysurie, Nykturie, Blasensymptomatiken (bladder discomfort, bladder irritation) sowie Miktionsbeschwerden (micturition disorder, micturitionurgency, urinary retention, lower urinary tract symptoms, incontinence) durch Ausschluss dieser Ereignisse getrennt betrachtet (Boehringer Ingelheim, 2014a). Die Häufigkeit von Erkrankungen des modifizierten SOC- Begriffs „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ist für Empagliflozin 25 mg im Vergleich zu Glimepirid mit 7,1% vs. 5,1% nicht statistisch signifikant unterschiedlich (p= 0,1125) (Boehringer Ingelheim, 2014a). <u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse</u> Die Tabelle 13 des IQWiG-Berichts umfasst auch die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse, die unter der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ subsumiert sind (11,9% vs. 5,9%), u.a. auch Genitalinfektionen. Genitalinfektionen sind bekannte Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Empagliflozin auftreten können. Diese wurden im Dossier separat als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse im Detail beschrieben und werden als signifikant unterschiedlich hervorgehoben. Eine Doppelzählung	

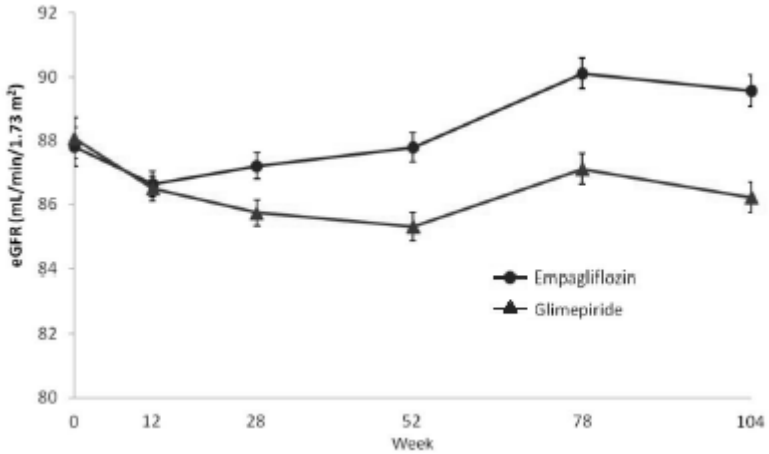
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bzw. -bewertung dieser schon separat analysierten Ereignisse ist inhaltlich nicht gerechtfertigt. In einer post-hoc-Analyse der 1245.28-Studie hat Boehringer Ingelheim daher diejenigen Preferred Terms, die im Zusammenhang mit Genitalinfektionen stehen ausgeschlossen. Nach Ausschluss der auch im Summary of Clinical Safety beschriebenen BI-customized MedDRA query (BIcMQ) für Genitalinfektionen (Boehringer Ingelheim, 2014g) und der Preferred Terms vulvovaginal pruritus, pruritus genital, vulvovaginal dryness, vaginal discharge, genital discharge, atrophic vulvovaginitis, genital rash und penile pain ergibt sich in der modifizierten SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse“ mit einer Häufigkeit von 5,9% vs. 5,1% kein Unterschied (p=0,5157) zwischen Empagliflozin und Glimepirid. Insgesamt kann somit gefolgert werden, dass nach Ausschluss von Doppelwertungen bzw. von Ereignissen, die lediglich im Zusammenhang mit vermehrter Harnausscheidung zu sehen sind, kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin 25 mg und Glimepirid besteht. **6.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)** Zu den UESIs zählen Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen, Einschränkung der Nierenfunktion, Knochenfrakturen, Volumenmangel, Leberschäden, Tumore, Kardiovaskuläre Sicherheit und Hypoglykämien, wobei Hypoglykämien wegen ihrer generellen Bedeutung bei OAD separat zuvor dargestellt wurden. <u>Harnwegsinfektionen</u> Über alle Studien und gepoolten Sicherheitsanalysen war die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Über alle Studien hinweg lag die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen unter Placebo bei 8,1% unter Empagliflozin 10 mg bei 8,8% und unter Empagliflozin 25 mg bei 8,1%. Bei Patienten, bei denen in der Anamnese Harnwegsinfektionen bekannt waren, traten diese in den Studien insgesamt häufiger auf, unter allen Em-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pagliflozin-Dosierungen bei 26,9%, in allen Vergleichsgruppen bei 24,2% der Patienten (EPAR S. 75) (European Medicines Agency, 2014a). In der direkten Vergleichsstudie 1245.28 war die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen mit 13,7% betroffenen Patienten unter Empagliflozin 25 mg und 13,1% betroffenen Patienten unter Glimepirid vergleichbar. Ein konsistent gleiches Bild ergibt sich bei den indirekten Vergleichen (s.o. bzw. M4B S.124, 299) (Boehringer Ingelheim, 2014c). Zur weiteren Abklärung dieser UESI führen BI/Lilly proaktiv eine *post - authorisation* Sicherheitsstudie (PASS) durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten aus einer großen Population mit langer Behandlungsdauer liefern (EPAR, RMP) (Boehringer Ingelheim, 2014c, European Medicines Agency, 2014b). <u>Genitalinfektionen</u> Über alle Empagliflozin-Studien und Sicherheitsanalysen mit gepoolten Daten war die Häufigkeit von Genitalinfektionen in allen Empagliflozin-Gruppen höher als in den Vergleichsgruppen. In der direkten Vergleichsstudie 1245.28 traten bei Empagliflozin häufiger Genitalinfektionen auf als unter Glimepirid (11,8% vs. 2,2%). Sie waren meist milder oder moderater Ausprägung und mit Standardtherapie behandelbar. Bei den meisten Patienten, bei denen unter Empagliflozin eine Genitalinfektion auftrat, wurden 1-2 Episoden während 104 Wochen berichtet (Boehringer Ingelheim, 2013a). Zur weiteren Abklärung dieser UESI führt BI proaktiv eine PASS durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer liefern (Boehringer Ingelheim, 2013a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Einschränkung der Nierenfunktion</u>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Über alle Empagliflozin-Studien und Sicherheitsanalysen gepoolter Daten (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Ereignissen, die mit abnehmender Nierenfunktion einhergehen, sehr niedrig (Placebo: 1,0%; Empagliflozin 10 mg: 1,1%; Empagliflozin 25 mg: 1,3%). In den Empagliflozin-Gruppen wurde initial eine geringe Absenkung der eGFR beobachtet, im weiteren Studienverlauf stieg sie wieder an (EPAR, S. 77)(European Medicines Agency, 2014a). In der Studie 1245.28 zeigt sich dieser eGFR-Verlauf ebenfalls (Abbildung 5).  **Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der glomerulären Filtration (ml/min/1,73m²) in Studie 1245.28** nach (Ridderstrale et al., 2014a) In einer Analyse gepoolter Daten der vier pivotalen Phase-3-Studien mit 2.477 Patienten hatten 458 Patienten bei Baseline eine Albuminurie. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Placebo, Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg konnte in den Empagliflozin-Armen eine Reduktion der Mikroalbuminurie beobachtet werden (Cherney D, 2014). Ähnliche Effekte zeigen sich auch in der Stu-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die 1245.28 (Ridderstrale et al., 2014b). Zur weiteren Abklärung des Einflusses von Empagliflozin auf die Nierenfunktion führt BI proaktiv eine weitere PASS (1245.96) durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie 1245.25, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer zu diesem Sicherheitsthema liefern (European Medicines Agency, 2014a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Knochenfrakturen</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Knochenbrüchen insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,6%; Empagliflozin 10 mg: 1,5%; Empagliflozin 25 mg: 1,1%; alle Vergleichsgruppen: 1,5%). In der Studie 1245.28 wurde in einer Subgruppe (48 Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin, 38 Patienten mit Glimepirid+Metformin) nach 52 Wochen die Knochendichte bestimmt. In keinem der beiden Studienarme wurden klinisch relevante Veränderungen beobachtet (EPAR S.78)(European Medicines Agency, 2014a). <u>Volumenmangel</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Volumenmangel insgesamt sehr niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,4%; Empagliflozin 10 mg: 1,4%; Empagliflozin 25 mg: 1,5%; alle Vergleichsgruppen: 1,2%). Für Patienten mit Begleitmedikation Diuretika, war die Häufigkeit geringfügig höher (Placebo: 2,2%; Empagliflozin 10 mg: 2,5%; Empagliflozin 25 mg: 2,7%; alle Vergleichsgruppen: 2,2%). Die Häufigkeit von Volumenmangel erhöhte sich mit dem Alter (Patienten > 75 Jahre), was entsprechend in der FI auch berücksichtigt ist (EPAR S.76)(European Medicines Agency, 2014a). In der Studie 1245.28 traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem Volumenmangel bei jeweils 1% der mit Empagliflozin+Metformin oder Gli-	

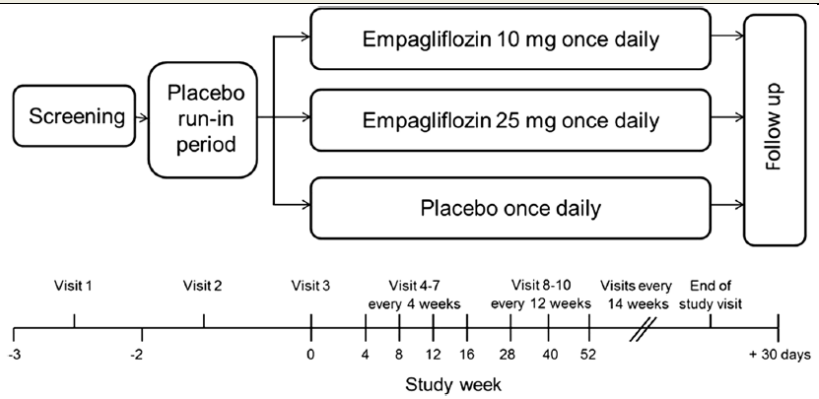
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mepirid+Metformin behandelten Patienten auf (Ridderstrale et al., 2014b). <u>Leberschäden</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von als UE berichteten Leberschädigungen insgesamt sehr niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,5%; Empagliflozin 10 mg: 1,2%, Empagliflozin 25 mg: 1,4%; alle Vergleichsgruppen: 1,9%). Unter der Gabe von Empagliflozin wurden Leberschädigungen beobachtet, die jedoch nicht als kausal zusammenhängend beurteilt wurden (EPAR S.77)(European Medicines Agency, 2014a) (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e). Zur weiteren Abklärung des Einflusses von Empagliflozin auf die Leberschäden führt BI proaktiv eine PASS (1245.96) durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie 1245.25, die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer zu diesem Sicherheitsthema liefern (European Medicines Agency, 2014a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Tumore</u> In der Analyse aller Empagliflozin-Studien mit Typ-2-Diabetikern (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Tumoren insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 0,5%; Empagliflozin 10 mg: 0,6%; Empagliflozin 25 mg: 0,5%; alle Vergleichsgruppen: 0,5%) (EPAR Tab. 5)(European Medicines Agency, 2014a). Im gesamten Empagliflozin-Studienprogramm gab es bei Tumoren, die nach mehr als 6 Monaten Behandlung auftraten, zwei Fälle von Blasenkrebs in der Empagliflozin-Gruppe (n= 8.232) und keinen in den Kontrollgruppen (n=4.676). Die beiden in der Empagliflozin-Gruppe identifizierten Fälle wurden von den behandelnden Ärzten als nicht kausal klassifiziert. Bei Brustkrebs gab es einen Fall in der Empagliflozin-Gruppe und zwei in den Kontrollgruppen. Die EMA hält es für unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine kausalen Zusammenhang handelt,	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sondern sieht es als Ausdruck nummerischer Imbalancen. (EPAR S.79)(European Medicines Agency, 2014a). Zur weiteren Abklärung des Einflusses von Empagliflozin auf Tumore der unteren Harnwege führt BI proaktiv eine PASS durch. Auch die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME™ Studie (1245.25), die in 2015 abgeschlossen sein wird, wird zu diesem Sicherheitsthema weitere Daten für eine große Population mit langer Behandlungsdauer liefern (European Medicines Agency, 2014a, European Medicines Agency, 2014b). <u>Kardiovaskuläre Sicherheit</u> In einer prospektiven präspezifizierten Meta-Analyse von unabhängig beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 12 klinischen Phase-2- und -3-Studien, an denen 10.036 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, erhöhte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko nicht. (EPAR S.75, 82)(European Medicines Agency, 2014a) (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e). Zusätzlich zu dieser frühen Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit durch eine Meta-Analyse zum Zeitpunkt der Zulassung vorliegender Daten wird die prospektive, konfirmatorische EMPA-REG OUTCOME™ Studie (Zinman et al., 2014) durchgeführt. In dieser 3-armigen (1:1:1 mit 10 mg, 25 mg Empagliflozin und Placebo), doppelblinden, double dummy-Studie EMPA-REG OUTCOME™ wurden seit 09/2010 7.034Patienten eingeschlossen, die entweder behandlungsnaïv (HbA_{1c} ≥7,0 bis ≤9,0%) oder unzureichend mit oralen Antidiabetika (HbA1c ≥7,0 bis ≤10,0%) behandelt waren und ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen hatten. Primäre Endpunkte sind Tod und nicht-fataler Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Baseline-Daten waren: Alter 63±9 Jahren, BMI 30,6±5,3 kg/m^2, HbA1c 8,1±0,8% und eGFR 74±21 ml/min/1,73 m^2. Das Studiendesign veranschaulicht Abbildung 6.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 **Abbildung 6: Studiendesign der EMPA-REG-OUTCOME™ Studie 1245.25** Nach Testung nach dem primären Outcome (Nicht-Unterlegenheit) wird eine Testung auf Überlegenheit durchgeführt. Die Studiendauer wird bestimmt durch die Anzahl von bestätigten kardiovaskulären Ereignissen, in diesem Fall sobald 691 bestätigte, primäre Endpunktereignisse erreicht sind (Zinman et al., 2014). <u>Fazit</u> BI, EMA und FDA kommen im Rahmen der jeweiligen Zulassungsverfahren abschließend zu einer eindeutig positiven Nutzen-Risiko-Bewertung von Empagliflozin. Noch ausstehende Fragen werden in Studien nach der Zulassung adressiert und insbesondere die Langzeit-Sicherheitsstudie EMPA-REG OUTCOME wird bereits in 2015 wertvolle Daten zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit liefern.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	9. Bewertung des Zusatznutzens Das Therapieziel der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine blutzuckersenkende Therapie bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen und der Vermeidung von Folgekomplikationen. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere von Nebenwirkungen. Das schließt auch die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme sowie die Senkung des Blutdrucks ein (Bundesärztekammer et al., 2013), da so die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität innerhalb weniger Jahre reduziert werden kann. Diese Ziele werden auch im Rahmen der nationalen DMP zum Typ-2-Diabetes mellitus verfolgt (IQWiG, 2011). Aus Leitlinien wie der NVL ergibt sich, dass in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus orale Antidiabetika gewählt werden sollten, die optimal wirksam sind sowie einen neutralen oder günstigen Einfluss auf das Gewicht, den Blutdruck und die Gefahr einer Hypoglykämie aufweisen. Mit der Einführung von Empagliflozin (Jardiance®) steht ein solches orales Antidiabetikum nun in der Patientenversorgung zur Verfügung. Idealerweise werden in der Therapie Substanzen bevorzugt, die einen positiven Einfluss auf mikro- und/oder makrovaskuläre Folgekomplikationen nachweisen konnten (Bundesärztekammer et al., 2013). Ergebnisse zu diesen Endpunkten liegen aufgrund der langen Studiendauer zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung direkt nach Markteinführung allerdings noch nicht vor, selbst wenn entsprechende Studien bereits vor der Zulassung initiiert wurden. Aus diesem Grund sind bei der initialen Nutzenbewertung direkt nach Markteinführung auch weitere patientenrelevante Endpunkte wie eine Vermeidung von Hypoglykämien oder eine Blutdruck- und Gewichtsreduktion zu berücksichtigen. **Empagliflozin zeigt einen Zusatznutzen in der 25 mg Dosierung** BI konnte mit seinem zur frühen Nutzenbewertung vorgelegten Dossier in der	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	direkt vergleichenden Studie von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin im Vergleich zur ZVT Metformin+Glimepirid zeigen, dass die in den Leitlinien vorgegebenen Therapieziele unter Empagliflozin erreicht werden (M4B)(Boehringer Ingelheim, 2014c): • Mindestens vergleichbare Kontrolle des Blutzuckers o Bei Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden signifikant stärkere Senkungen des HbA1c-Wertes beobachtet als in der Gruppe mit der ZVT Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -0,11%; 95%-KI [-0,19; -0,02]). Zudem war der HbA1c-Verlauf unter Empagliflozin gleichmäßiger, was auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung bestätigt: „*Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt.*“ (IQWiG, 2014) (Abbildung 2) • Geringere Rate an Hypoglykämien o In der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe kam es während 104 Wochen zu signifikant weniger bestätigten Hypoglykämien (19/765) als in der Glimepirid+Metformin-Gruppe (189/780) (RR: 0,10; 95%-KI [0,07; 0,16]). o Bestätigte Hypoglykämien traten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe auch nach der Glimepirid-Titrationsphase signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin (RR: 0,09, 95%-KI [0,05; 0,16]). o In der Glimepirid+Metformin-Gruppe trat bei 63 Patienten (8,1%) eine potenziell schwerwiegende symptomatische Hypoglykämie mit einem Plasmaglukose-Wert (PG) <54 mg/dl auf. In der Behandlungsgruppe Empagliflozin 25 mg+Metformin war die Häufig-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keit mit fünf Patienten (0,7%) signifikant geringer. Der zeitliche Verlauf dieser Hypoglykämien wird in Abbildung 1 gezeigt. o Das IQWiG bestätigt in seiner Nutzenbewertung, *dass „unabhängig von der aktuell gegebenen Dosis ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen (…) erkennbar“* ist und dass dies *„nicht alleine durch den Unterschied in der Blutzuckersenkung erklärt werden kann“* (IQWiG Nutzenbewertung Empagliflozin, S. 21)(IQWiG, 2014). • Positive Effekte auf Gewicht und Blutdruck o Hinsichtlich der absoluten Veränderung im Gewicht senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin das Gewicht von baseline bis Woche 104 stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: -4,46 kg; 95%-KI [-4,81; -4,10]). o In Bezug auf den Blutdruck senkte Empagliflozin 25 mg+Metformin von baseline bis Woche 104 sowohl den SBP als auch den DBP signifikant stärker als Glimepirid+Metformin (adj. MWD: SBP: -5,6 mmHg; 95%-KI [-6,8; -4,4]; DBP: -2,7 mmHg; 95%-KI [-3,4; -1,9]). o Um die klinische Relevanz der gezeigten Effekte besser beurteilen zu können, wurden zusätzlich *responder*-Analysen gemäß Therapieziel-Vorgabe aus nationalen Leitlinien definiert. Im Hinblick auf Gewicht wurde dies dargestellt als Anteil der Patienten mit Gewichtsreduktion um >5% (Patienten mit BMI >27 und ≤35 kg/m² bei baseline) und um >10% (Patienten mit BMI >35 kg/m² bei baseline) nach 104 Wochen bzw. in Bezug auf den Blutdruck als Anteil der Patienten mit SBP/DBP <140/90 mmHg nach 104 Wochen, bei Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu baseline (Bundesärztekammer et al., 2013, Deutsche, 2011). o Bei der *responder*-Analyse zur Gewichtsveränderung zeigte Empagliflozin 25 mg+Metformin nach 104 Wochen einen signifikan-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten Vorteil gegenüber Glimepirid+Metformin (RR: 9,50; 95%-KI [5,42; 16,63]). Es erreichten 22,5% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und 2,4% der Patienten in der Glimepirid+Metformin-Gruppe dieses *responder*-Zielkriterium. o Der Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck zu *baseline*, die nach 104 Wochen einen SBP/DBP <140/90 mmHg erreichten, war in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Glimepirid+Metformin (RR: 1,63; 95%-KI [1,36; 1,95]). Es erreichten 40,3% der Patienten in der Empagliflozin 25 mg+Metformin-Gruppe und 24,7% der Patienten in der Glimepirid+Metformin-Gruppe dieses *responder*-Zielkriterium. Die vorgelegte Studie entspricht den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG. Es wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥7% und ≤10% eingeschlossen, die zuvor mit einer Metformin Dosierung ≥ 1.500 mg oder der maximal tolerierten Dosis therapiert wurden. In der Studie wurde die Metformin-Dosis unverändert beibehalten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Eine Dosiserhöhung konnte alle 4 Wochen in 1 mg Schritten erfolgen. Der Blutglukose-Bereich für eine Dosiserhöhung lag im mittleren Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird und stellte eine „soll"-Bestimmung dar, von der der behandelnde Arzt im individuellen Fall auch abweichen konnte, beispielsweise indem die Dosiserhöhung erst bei höheren NPG-Werten erfolgte bzw. bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt werden konnte oder indem bei Bedarf die Dosis reduziert wurde. Nach Ansicht von BI/Lilly ist die Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und sollte vom G-BA bei seiner Bewertung berücksichtigt werden. **Empagliflozin zeigt einen Zusatznutzen auch in der 10 mg Dosierung** Die klinische Entwicklung der Phase III von Empagliflozin wurde im Jahr 2010 begonnen. In diesem Studienprogramm wurde die direkt vergleichende Studie von Empagliflozin+Metformin mit einer Dosierung von 25 mg vs. Glimepi-	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rid+Metformin geplant, da diese Dosierung bei Phase-II-Studien als gut wirksame Dosierung mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil identifiziert wurde. Ende 2012 wurde die Zulassung für Empagliflozin in der Dosierung 25 mg bei der EMA und der FDA beantragt. Im Laufe des Jahres 2013 wurden im Rahmen der Behördeninteraktionen zusätzliche Analysen für Empagliflozin durchgeführt und es wurden neue Erkenntnisse anderer Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren bekannt. Aufgrund der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 10 mg bei geringerer Substanz-Exposition – Empagliflozin 10 mg ist geringfügig schwächer wirksam als Empagliflozin 25 mg bei vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit beider Dosierungen – wurde daher entschieden, dass auch die 10 mg Dosierung den Patienten zur Verfügung gestellt werden soll. Beide Dosierungen von Empagliflozin wurden wegen ihres positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von den europäischen und amerikanischen Behörden Mitte 2014 zugelassen. Diese regulatorische Entscheidung erweitert für behandelnde Ärzte und Patienten den therapeutischen Entscheidungsspielraum, in dem zwischen zwei wirksamen und sicheren Dosierungen gewählt werden kann. Für die frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert hieraus jedoch eine Unsicherheit, da für Empagliflozin 10 mg keine direkt mit Glimepirid vergleichende Studie vorliegt. Hieran zeigt sich eine Herausforderung des AMNOG: Die Zulassung basiert auf Studien, die Jahre zuvor geplant wurden, und bildet im Anschluss wiederum die Grundlage für die Bewertung einzelner Studien aus einem umfassenden Studienprogramm. Um diese Unsicherheit zu adressieren und quantifizieren, wurden mit dem Frühbewertungsdossier sowie der hier vorliegenden Stellungnahme mehrere indirekte Vergleiche vorgelegt. Dies steht explizit im Einklang mit dem rechtlichen Rahmen der frühen Nutzenbewertung, in dem es heißt: • „*Für die erstmalige Bewertung nach §35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen*“ (AM-NutzenV, §5 Abs. 3)(Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010) • „*Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel ge-*	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	genüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen." Die zur Bewertung der 10 mg Dosierung von Empagliflozin vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher (Bucher et al., 1997) basieren auf Studien von BI, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind. Die geforderte methodische und klinische Ähnlichkeit (Bender et al., 2012) ist gegeben. Die Analysen erfolgten zudem auf der Basis individueller Patienten-Daten. Insgesamt liegt mit dem Frühbewertungsdossier sowie der Stellungnahme ein vollständiger Datenpool an indirekten Vergleichen vor, der auch die Konsistenzannahme (Bender et al., 2012) erfüllt, indem die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte weitgehend konsistent untereinander sowie zu den Ergebnissen aus der direkt vergleichenden Studie sind. Die Ergebnisse aus dem mit dieser Stellungnahme vorgelegten neuen indirekten Vergleich zwischen den Studien 1245.23/31 und 1245.28 über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin bestätigen die Ergebnisse aus dem im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich I zwischen den Studien 1275.1 und 1245.28 (ebenfalls über den Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg+Metformin) genauso wie die neu vorgelegte gepoolte Analyse der beiden zuvor genannten indirekten Vergleiche. Es zeigt sich, dass Empagliflozin 10 mg und Glimepirid hinsichtlich der HbA1c-Veränderung, Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Rate der Patienten mit Harnwegsinfektionen vergleichbar sind. Die Rate der Patienten mit Genitalinfektionen war unter Empagliflozin 10 mg höher als unter Glimepirid. Signifikante Vorteile zugunsten von Empagliflozin 10 mg zeigten sich bezüglich des Anteils der Patienten mit Gewichts- und Blutdruckreduktion sowie bestätigter bzw. symptomatischer (PG <54 mg/dl) Hypoglykämien.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empagliflozin ist eine sichere und verträgliche Therapieoption In Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit traten keine Unterschiede zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin auf hinsichtlich UE, Harnwegsinfektionen und kardiovaskulärer Ereignisse. Genitalinfektionen: Die aufgrund des Wirkmechanismus für die Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhbitoren charakteristische Nebenwirkung Genitalinfektion tritt bei Empagliflozin häufiger als bei der ZVT auf, ist meist milder oder moderater Ausprägung und mit Standardtherapie behandelbar. Bei den meisten Patienten, bei denen unter Empagliflozin eine genitale Infektion auftrat, wurden 1-2 Episoden während 104 Wochen berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Unter Empagliflozin 25 mg+Metformin wurden zum Ende der 104-wöchigen Studie 1245.28 häufiger SUE beobachtet als in der Vergleichsgruppe Glimepirid+Metformin. Dieser Effekt bestätigte sich in den indirekten Vergleichen nicht, die Effektschätzer in den indirekten Vergleichen sind entgegen gerichtet zu Gunsten von Empagliflozin. Der gepoolte indirekte Vergleich der Studien 1275.1 + 1245.23/31. mit 1245.28 ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Empagliflozin+Metformin und Glimepirid+Metformin (RR: 1,35, 95-KI [0,67; 2,88]). Das Ergebnis aus dem direkten Vergleich wurde weder in den im Nutzendossier dargestellten indirekten Vergleichen I und II bestätigt (RR: 0,85 [0,30; 2,42] bzw. 0,58 [0,19; 1,80]) noch in dem im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen indirekten Vergleich (RR: 1,89 [0,82; 4,35]); auch der indirekte Vergleich mit den gepoolten 52-Wochen-Daten der Studien 1275.1 und 1245.23/.31 ergab keine signifikanten Unterschiede (1,35 [0,68; 2,67]). Auch bei den anderen im Dossier beschriebenen Zulassungsstudien für beide Empagliflozin-Dosierungen im Vergleich zu Placebo war der fragliche Effekt nicht zu beobachten. Da auch die zusammenfassenden Sicherheitsanalysen der Zulassungsunterlagen keine erhöhte SUE-Rate für Empagliflozin gegenüber Placebo anzeigten, ist hier von einem Zufallsbefund auszugehen.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Harnwegsinfektionen: Über alle Studien und gepoolten Sicherheitsanalysen war die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (direkte Vergleichsstudie 1245.28: 13,7% unter Empagliflozin 25 mg und 13,1% unter Glimepirid). Nierenfunktion: Über alle Empagliflozin-Studien und Sicherheitsanalysen gepoolter Daten (SAF-5-Population) war die Häufigkeit von Ereignissen, die mit abnehmender Nierenfunktion einhergehen, sehr niedrig (Placebo: 1,0%; Empagliflozin 10 mg: 1,1%; Empagliflozin 25 mg: 1,3%). In den Empagliflozin-Gruppen wurde initial eine geringe Absenkung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beobachtet, im Studienverlauf stieg sie wieder an. Nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Placebo, Empagliflozin 10 mg oder Empagliflozin 25 mg konnte in den Empagliflozin-Armen eine Reduktion der Mikroalbuminurie beobachtet werden. Ähnliche Effekte zeigen sich auch in der Studie 1245.28. Knochenbrüche: In der SAF-5-Population war die Häufigkeit von Knochenbrüchen insgesamt niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,6%; Empagliflozin 10 mg: 1,5%; Empagliflozin 25 mg: 1,1%; alle Vergleichsgruppen: 1,5%). In der Studie 1245.28 wurde in einer Subgruppe (48 Patienten mit Empagliflozin 25 mg+Metformin, 38 Patienten mit Glimepirid+Metformin) nach 52 Wochen die Knochendichte bestimmt. In keiner Gruppe wurden klinisch relevante Veränderungen beobachtet. Volumenmangel: Die Häufigkeit von Volumenmangel war in der SAF-5-Population insgesamt sehr niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 1,4%; Empagliflozin 10 mg: 1,4%; Empagliflozin 25 mg: 1,5%; alle Vergleichsgruppen: 1,2%). Für Patienten, die als Begleitmedikation Diuretika hatten, war die Häufigkeit geringfügig höher (Placebo: 2,2%; Empagliflozin 10 mg: 2,5%; Empagliflozin 25 mg: 2,7%; alle Vergleichsgruppen: 2,2%). In der Studie 1245.28 traten unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einem Volumenmangel bei jeweils 1% der mit Empagliflozin+Metformin oder Glimepirid+Metformin behandelten Patienten auf. Tumore: In der SAF-5-Population war die Häufigkeit von Tumoren insgesamt	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	niedrig und vergleichbar in den Behandlungsgruppen (Placebo: 0,5%; Empagliflozin 10 mg: 0,6%; Empagliflozin 25 mg: 0,5%; alle Vergleichsgruppen: 0,5%). Im gesamten Empagliflozin-Studienprogramm gab es bei Tumoren, die nach mehr als 6 Monaten Behandlung auftraten, zwei Fälle von Blasenkrebs in der Empagliflozin-Gruppe (n= 8.232) und keinen in den Kontrollgruppen (n=4.676). Die beiden in der Empagliflozin-Gruppe identifizierten Fälle wurden von den behandelnden Ärzten als nicht kausal klassifiziert. Bei Brustkrebs gab es einen Fall in der Empagliflozin-Gruppe und zwei in den Kontrollgruppen. Die EMA hält es für unwahrscheinlich, dass es sich hierbei um eine kausalen Zusammenhang handelt, sondern sieht es als Ausdruck nummerischer Imbalancen. (EPAR S.79)(European Medicines Agency, 2014a) **Eine kardiovaskuläre Endpunktstudie wird im Jahr 2015 vorliegen** Hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit wurde für die Zulassung eine prospektive, präspezifizierte Meta-Analyse von unabhängig beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 12 klinischen Phase-2- und -3-Studien, an denen 10.036 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, vorgelegt. In dieser erhöhte Empagliflozin das kardiovaskuläre Risiko nicht (Boehringer Ingelheim, 2014d, Boehringer Ingelheim, 2014e). Weitere klinische Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Empagliflozin werden darüber hinaus durch die sogenannte EMPA-REG OUTCOME™ Studie im kommenden Jahr erwartet. Diese wurde im Jahr 2010 gestartet, und 7.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko wurden eingeschlossen. In der Studie wird untersucht, ob Empagliflozin im Vergleich zum „standard of care“ einen Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte (kardiovaskulärer Tod [einschließlich tödlicher Schlaganfall und tödlicher Myokardinfarkt], nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) hat.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Empagliflozin ein neuer wirkungsvoller SGLT-2-Inhibitor ist, der einen relevanten Stellenwert in der Therapie des Typ-2-Diabetes hat und in den Dosierungen 10 mg und 25 mg einen medizinischen Bedarf deckt. In Kombination mit Metformin in der Zweifachtherapie zeigt Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Dieser wird für die höhere Dosierung über eine direkte Vergleichsstudie dargestellt, welche die methodischen und inhaltlichen Anforderungen unter den gegebenen regulatorischen Rahmenbedingungen erfüllt. In der niedrigen Dosierung sind adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt worden, welche die international anerkannten methodischen und inhaltlichen Anforderungen an einen indirekten Vergleich voll erfüllen. Empagliflozin bietet hinsichtlich mehrerer patientenrelevanter Endpunkte wie der Kontrolle des Blutzuckers, der Vermeidung von Hypoglykämien, Gewichtsreduktion und Senkung des Blutdrucks, einen Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA empfohlenen ZVT Glimepirid in der Zweifachtherapie mit Metformin. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Empagliflozin wurde mit der Zulassung in Europa (und in den USA) bestätigt. Im Jahr 2015, bereits ein Jahr nach Erteilung der Zulassung, werden die Ergebnisse einer kardiovaskulären Outcome-Studie mit harten Endpunkten (u.a. Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Myokardinfarkt) vorliegen.	
	10. Weitere Aspekte **8.4 GKV-Patienten in der Zielpopulation** Bei der Berechnung der „GKV-Patienten in der Zielpopulation“ (Abschnitt 3.1.3., Modul 3B des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung) wurde irrtümlich die prozentuale Verteilung der Wirkstoffklassen aus der Substanzansicht des Disease Analyzer berechnet (hier nicht dargestellt). Die korrekte Berechnung lautet wie folgt:	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 10: Wirkstoffkombinationen in der Zweifachtherapie (siehe unten)	

	Absolute Anzahl aus dem IMS DA	Prozentuale Verteilung
Metformin in Zweifachtherapie (B1)	512.462	92,31%
Zweifachtherapie außer Metformin und Insulin (B2):	42.666	7,69%
SH in Zweifachtherapie	22.422	4,04%
DPP4-Inhibitoren in Zweifachtherapie	4.737	0,85%
Sonstige + Sonstige[1]	118	0,02%
GLP-1- Rezeptorantagonisten in Zweifachtherapie	15.389	2,77%
Summe	555.128	100,00%

1: Glinide, Glitazone, Alpha-Glukosidasehemmer, etc.

DA: Disease Analyzer; DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; SH: Sulfonylharnstoff

(IMS Health, 2014d, IMS Health, 2014a)

Diese Patientenzahlen stimmen mit der vom IQWiG in seiner Dossierbewertung aus dem IMS Disease Analyzer zitierten Zielpopulationen für „Patienten mit Metformin in einer Zweifachtherapie“ (B1) und „Patienten in einer OAD Zweifachtherapie außer Metformin und Insulin“ (B2) überein.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 11: Zielpopulation in Indikation B1 und B2 gemäß IQWiG Patienten in der Zielpopulation gesamt: 555.128 Patienten Patienten mit Metformin in einer Zweifachtherapie (B1): 512.462 Patienten Patienten in einer OAD Zweifachtherapie außer Metformin und Insulin (B2): 42.666 Patienten (IMS Health, 2014d, IMS Health, 2014a) **8.5 Verbrauch** Für die Berechnung der Humaninsulindosis wurden im Frühbewertungsdossier (Modul 3B und 3C) jeweils ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IU) und ein Körpergewicht von 70 kg gemäß der ATC-/DDD-Systematik zugrunde gelegt. Pro Gabe wurde hieraus ein Verbrauch zwischen 35 und 70 IU berechnet. Wie im Dossier bereits von BI/Lilly angemerkt und im Rahmen der Dossierbewertung auch durch das IQWiG bestätigt, liegt das durchschnittliche Körpergewicht in der Zielpopulation deutlich über 70 kg. Beispielsweise konnte die DETECT-Studie, eine mehrstufige bundesweite, klinisch-epidemiologische Querschnitts- und Längsschnittstudie aus dem Jahr 2003, zeigen, dass von 8.188 Typ-2-Diabetikern 39,4% einen als Übergewicht klassifizierten BMI und weitere 43,6% einen als Fettleibigkeit klassifizierten BMI aufwiesen (Pittrow et al., 2006). Soll im Rahmen einer Systementscheidung auf indikationsübergreifende Durchschnittswerte zurückgegriffen werden, kann für das Körpergewicht ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2009“ angenommen werden, wobei selbst dies bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus eine Unterschätzung darstellen kann. Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichtes von 75,6 kg lautet	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die korrigierte Dosierungsempfehlung (Modul 3C, S. 116)(Boehringer Ingelheim, 2014b) „Humaninsulin: Dosierungsempfehlung pro Tag: 37,8 – 75,6 IU Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: 37,8 IU × 365 Behandlungstage = 13.797 IU Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: 75,6 IU × 365 Behandlungstage = 27.594 IU“ Weitere Anpassungen sind darüber hinaus an folgenden Stellen notwendig • „Bei Humaninsulin wurde mit einer Tagesdosis von 37,8 IU bis 75,6 IU gerechnet.“ (Modul 3C, S. 148)(Boehringer Ingelheim, 2014b); • „Bei einem täglichen Verbrauch von 37,8 IU bis 75,6 IU (siehe Abschnitt 3.4.1) werden von dieser Packungsgröße pro Patient pro Jahr 2,76 bzw. 5,53 Packungen benötigt.“ (Modul 3C, S. 150)(Boehringer Ingelheim, 2014b)). Gleiches gilt auch für darauf basierende Berechnungen: • Tab. 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Modul 3C, S. 98ff)(Boehringer Ingelheim, 2014b). • Tab. 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV (Modul 3C, S. 144ff)(Boehringer Ingelheim, 2014b). Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2009“ ergibt sich bei einem durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 IU je kg ein Verbrauch von 37,8 bis 75,6 IU pro Tag bzw. ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.797 bis 27.597 IU. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von Insulin in Höhe von 375,45 € bis 750,90 € für die wirtschaftlichste Packung der Größe 3.000 IU.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	8.6 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Das IQWIG weist darauf hin, dass nicht alle Kosten, die in Folge einer Insulintherapie einhergehen, abgebildet wurden (3.2.4): „*Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert*.“ Die Kosten zur Anwendung eines Blutzuckermessgerätes wurden auf einen Zeitraum von drei Jahren verteilt. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) des günstigsten Blutzuckermesssystems (PZN 9534890) beträgt 14,95 € (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Bei einer unterstellten Nutzungsdauer von drei Jahren betragen die zusätzlichen jährlichen Kosten zur Anwendung eines Blutzuckermessgerätes 4,98 €. Die Kosten zur Anwendung einer Stechhilfe sind auf ein Jahr zu verteilen. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) der günstigsten Stechhilfe (PZN 07543531) beträgt 9,90 € (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Bei einer angenommenen Nutzungsdauer von einem Jahr betragen die zusätzlichen jährlichen Kosten zur Anwendung einer Stechhilfe 9,92 €. Der Verbrauch von Kolbenspritzen wird analog des Verbrauchs von Einmalnadeln mit 365 bis 730 Stück pro Jahr beziffert. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) des günstigsten Artikels (PZN 03487095) beträgt 35,58 € pro 100 Stück (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Daraus ergeben sich jährliche Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 129,87 € bis 259,73 € pro Patient. Die Kosten zur Anwendung eines Insulinpens wurden auf einen Zeitraum von drei Jahren verteilt. Der Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) zur Applikation des vom G-BA in seinen Beschlüssen zu Antidiabetika berücksichtigten	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim/Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NPH-Insulins (PZN 9534890) beträgt 99,95 € (Stand Lauertaxe 01.12.2014). Bei einer unterstellten Nutzungsdauer von drei Jahren betragen die zusätzlichen jährlichen Kosten zur Anwendung eines Insulinpens 33,32 €. Inzwischen verwenden in Deutschland bereits mehr als 95% aller insulinspritzenden Diabetiker einen Pen zur Injektion (Becton-Dickinson, 2014)	

Literaturverzeichnis

ABZ PHARMA. 2013. *RE: Fachinformation Glimepirid® AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Juli 2013.*

ADLER A.I., S. I. M., H.A.W, N. & AL, E. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. . *British Medical Journal* 321**,** 8.

AKDÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus.

BARNETT, A. H., CRADOCK, S., FISHER, M., HALL, G., HUGHES, E. & MIDDLETON, A. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice,* 64**,** 1121-1129.

BECTON-DICKINSON 2014. „Seit mehr als 90 Jahren wird Insulin mit eigens dafür hergestellten Insulinspritzen injiziert. In den letzten 20 Jahren vollzog sich jedoch mit der Erfindung des Insulinpens (engl. Pen = Stift) ein Wandel. Inzwischen verwenden in Deutschland bereits mehr als 95% aller insulinspritzenden Diabetiker einen Pen zur Vereinfachung der Injektion“.

BENDER, R., SCHWENKE, C., SCHMOOR, C. & HAUSCHKE, D. 2012. *RE: Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR.*

BOEHRINGER INGELHEIM 2013a. *Studienbericht Studie 1245.28,* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2013b. *Studienprotokoll Studie 1245.28,* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014a. *Analyse x1245ri01--1001,* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Empagliflozin (Jardiance®) Modul 3 C Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014c. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Empagliflozin (Jardiance®) Modul 4 B Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in der Zweifachtherapie.

BOEHRINGER INGELHEIM. 2014d. *RE: Fachinformation Jardiance® 10 mg Filmtabletten: Mai 2014.*

BOEHRINGER INGELHEIM. 2014e. *RE: Fachinformation Jardiance® 25 mg Filmtabletten: Mai 2014.*

BOEHRINGER INGELHEIM 2014f. *Tabelle A1 Appendix* Ingelheim am Rhein.

BOEHRINGER INGELHEIM 2014g. *Tabelle A2 Appendix* Ingelheim am Rhein.

BUCHER, H. C., GUYATT, G. H., GRIFFITH, L. E. & WALTER, S. D. 1997. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Epidemiology,* 50**,** 683-691.

BUNDESÄRZTEKAMMER, KASSENÄRZTLICHE, B. & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN, F. 2013. *RE: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung: Version 3.*

BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ 2010. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist.

CHERNEY D, E. M. V., LUND SS, KASPERS S, CROWE S, WOERLE HJ, HACH T 2014. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin reduces

microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. . *50th Ann Mtg of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Vienna, 15 - 19 Sep 2014 (Poster)*.

CHOW, E., BERNJAK, A., WILLIAMS, S., FAWDRY, R. A., HIBBERT, S., FREEMAN, J., SHERIDAN, P. J. & HELLER, S. R. 2014. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes,* 63**,** 1738-1747.

DEUTSCHE, H. 2011. *RE: Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention.* Type to DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HYPERTONIE UND, P.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014a. EPAR Jardiance (Empagliflozin). EMA/171787/2014

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2014b. Risk management plan (RMP) for Jardiance (empagliflozin).

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2013a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin.

GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2013b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Saxagliptin.

GÖKE B, GALLWITZ B, ERIKSSON J, HELLQVIST A & I, G.-N. 2010. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract,* 64**,** 13.

HEISE T, S.-B. E., MACHA S, HANTEL S, PINNETTI S, SEMAN L, WOERLE HJ 2013. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. . *Diabetes Obes Metab Diabetes Obesity and Metabolism, Accepted Article, Accepted manuscript online: 28 JAN 2013,* 15 8.

IMS HEALTH 2012. Tagesdosis der Glimepirid Patienten. . *IMS Disease Analyzer.* .

IMS HEALTH 2014a. Berechnung_Zielpopulation_2014.

IMS HEALTH 2014b. Indirekter Vergleich 1245.23/1245.31 und 1245.28.

IMS HEALTH 2014c. Indirekter Vergleich 1275.1 + 1245.23/1245.31 und 1245.28.

IMS HEALTH 2014d. Korrektur_Zielpopulation_M3B_2014.

IQWIG. 2011. *RE: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht.*

IQWIG. 2013a. *RE: Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013.* Type to INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM, G.

IQWIG. 2013b. *RE: Saxagliptin/Met – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

IQWIG. 2014. *RE: Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

JOHNSTON, S. S., CONNER, C., AAGREN, M., SMITH, D. M., BOUCHARD, J. & BRETT, J. 2011. Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care,* 34**,** 1164-1170.

KELLERER, M. 2001. Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes. Available: http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/fachthemen/insulinresistenz/index.html?TextID=969#6 [Accessed 08.12.2014].

KLEIN R., K. B. E., MOSS S.E. ET AL. 1989. Is Blood Pressure a Predictor of the Incidence or Progression of Diabetic Retinopathy? *Archives of Internal Medicine 149,* 149**,** 5.

MANCIA G., F. R., NARKIEWICZ K ET AL. 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 31**,** 76.

MARRETT, E., STARGARDT, T., MAVROS, P. & ALEXANDER, C. M. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, Obesity and Metabolism,* 11**,** 1138-1144.

MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHE, A. & AL., E. 2011. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 2011**,** 131-136.

MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHE, A., HÄRING, H.-U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., M, N., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie,* 4, 32-64.

MERKER, L., GALLWITZ, B., SCHOENE, K. & WALDECK, B. 2011. Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ 2 Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland: Erste Ergebnisse der PräDiaNe-Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel,* 2011**,** P284.

PITTROW, D., STALLA, G. K., ZEIHER, A. M., SILBER, S., MARZ, W., PIEPER, L., KLOTSCHE, J., GLAESMER, H., RUF, G., SCHNEIDER, H. J., LEHNERT, H., BOHLER, S., KOCH, U. & WITTCHEN, H. U. 2006. [Prevalence, drug treatment and metabolic control of diabetes mellitus in primary care]. *Med Klin (Munich),* 101**,** 635-44.

RIDDERSTRALE, M., ANDERSEN, K. R., ZELLER, C., KIM, G., WOERLE, H. J. & BROEDL, U. C. 2014a. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet,* S2213-8587**,** [Epub ahead of print].

RIDDERSTRALE, M., ANDERSEN, K. R., ZELLER, C., KIM, G., WOERLE, H. J. & BROEDL, U. C. 2014b. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial (Supplementary appendix). *The lancet,* S2213-8587**,** [Epub ahead of print].

RODEN M, W. J., MERKER L. ET AL. 2014. Empagliflozin monotherapy for >/= 76 weeks in drug-naive patients with type 2 diabetes. . *ICE/ENDO 2014, 16th Int Cong of Endocrinology (ICE) and 96th Ann Mtg and Expo of the Endocrine Society, Chicago, 21 - 24 Jun 2014 (Poster)*.

TCHERNOF, A. & DESPRES, J. P. 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev,* 93**,** 359-404.

TURNER R.C., M. H., NEIL H.A.W. ET AL. 1998. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). . *British Medical Journal,* 316**,** 6.

WHITMER, R. A., KARTER, A. J., YAFFE, K., QUESENBERRY, C. P. & SELBY, J. V. 2009. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Medical Association,* 301**,** 1565-1572.

ZINMAN, B., INZUCCHI, S. E., LACHIN, J. M., WANNER, C., FERRARI, R., FITCHETT, D., BLUHMKI, E., HANTEL, S., KEMPTHORNE-RAWSON, J., NEWMAN, J., JOHANSEN, O. E., WOERLE, H. J. & BROEDL, U. C. 2014. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol,* 13**,** 102.

ZOUNGAS, S., PATEL, A. A., CHALMERS, J. P., GALAN, B. E., LI, Q., BILLOT, L., WOODWARD, M., NINOMIYA, T., NEAL, B. C., MACMAHON, S., GROBBEE, D. E., KENGNE, A. P., MARRE, M. & HELLER, S. R. 2010. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *The New England Journal of Medicine,* 363**,** 1410-1418.

6.19 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin; Jardiance®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.08.2014 hat für Empagliflozin mit dem Handelsnamen Jardiance® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.11.2014 den „IQWiG-Bericht - Nr. 254 Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie selbst Produkte zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vertreibt.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgendem Punkt wie folgt Stellung:

1. Bewertung der HbA1c-Unterschiede.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der HbA1c Unterschiede Das IQWiG weist auf Seite 18 seines Berichts darauf hin, dass zwischen den beiden Behandlungsarmen ein HbA1c-Unterschied bestehe. Dieser betrage in der Differenz maximal ca. 0,2%. Der HbA1c Unterschied sei laut IQWiG ein Faktor, der das Auftreten von Hypoglykämien im Arm begünstige, in dem der HbA1c stärker abgesenkt worden sei. Aus unserer Sicht ist hier kein kritischer Einfluss des HbA1c-Unterschiedes anzunehmen, da der klinisch relevante Unterschied laut europäischer Zulassungsbehörde bei 0,3% liegt. Die Differenz von 0,2% stellt damit keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dar.[1]	Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[1]

[1] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012;44(May):1-28. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

6.20 Stellungnahme Dr. Stoll

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Empagliflozin / Jardiance
Stellungnahme von	Dr. med. Manfred Stoll Diabetologische Schwerpunktpraxis Dreieich Frankfurter Straße 50, 63303 Dreieich

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Autor der vorliegenden Stellungnahme kritisiert, dass das IQWiG dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin einen Zusatznutzen abspricht. Die Argumentation des Instituts ist nicht nachvollziehbar. Ich betreibe mit 2 Kollegen eine diabetologische Schwerpunktpraxis mit dem Ziel einer optimalen Diabestesversorgung unserer Patienten. In unserem Zentrum begleiten wir Patienten in allen Stadien ihrer Diabeteserkrankung. (OAD, ICT, Pumpentherapie und Gestationsdiabetes). Seit der Markteinführung von Empagliflozin im August 2014 konnten wir mit dieser Substanzgruppe breite Erfahrungen sammeln. Beeindruckend waren die Ergebnisse bei entgleisten insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern mit Blutzuckerwerten zwischen 430 mg/dl und 579 mg/ dl. Bei diesen Patienten konnten bereits durch den Einsatz von Empagliflozin 10 mg täglich die BZ- Werte annähernd halbiert werden. Auch zeigte sich eine deutliche Gewichtsreduktion von ca. 4-6 kg innerhalb von 4 Monaten. Bei den 68 von uns therapierten Patienten zeigte sich in diesem Zeitfenster eine Reduktion des HbA1c Wertes zwischen 0,7 und 1,2%. Bei keinem der beobachteten Patienten trat eine Hypoglykä mie auf. Die Blutdruckwerte zeigten keine Verschlechterung und ließen eine Reduktion von 10 bis 15 mm/Hg erkennen Unter Betrachtung pathophysiologischer Aspekte führen wir in unserer Praxis die Bestimmung inflammatorischer Parameter durch (Zytokinbestimmung von: Interleukin 1 Beta, Interleukin 6 und TNF-alpha) um Inflammationsprozesse am Gefäßendothel objektivieren zu können. Zyto-	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kine werden verstärkt aus den Adipozyten expremiert mit dem Effekt eines generalisierten Infammationsprozesses am Endothel. Maßgeblich hierbei ist die verstärkte Proinsulinbildung aufgrund einer zunehmenden Insulinresistenz. Diesen Parameter bestimmen wir ebenfalls zur Objektivierung eines Prä-Diabetes. Diese generalisierten initiierten Entzündungsprozesse am Endothel führen zur Start-up Phase der Arthereosklerose. Die endotheliale Dysfunktion führt somit zu multiplen Organenderkrankungen wie KHK, Herzinfarkt, Schlaganfall, Rethinopathie, Niereninsuffizienz, PAVK, ED etc. Das Beeindruckende an Empagliflozin ist in unseren Verlaufsbeobachtungen die Reduktion der Zytokinexpression bzw. die Normalisierung inflammatorischer Parameter. Damit zeigt diese Substanzgruppe neben der ausgeprägten Blutzuckersenkung auch einen gefäßstabilisierenden Effekt, den wir nachweislich über o.g. Prozesse objektivieren konnten. Fazit: Empagliflozin zeigte bei den bisherigen Ergebnissen unseres Patientenkollektives nachhaltige, bedeutsame Resultate in der Behandlung des Typ 2 Diabetes. Das Sicherheitsprofil der Substanz scheint außerordentlich hoch, es kam in keinem Fall zu einer Hypoglykämie. Bemerkenswert war die deutliche Gewichtsreduktion und die Reduktion der Blutdruckwerte. Als add on Effekt führt die Substanzgruppe zu einer Normalisierung der endothelialen Dysfunktion und scheint präventiv Organenderkrankungen hinaus zu zögern bzw. zu verhindern. SGLT 2 Inhibitoren stellen somit eine Bereicherung in der Diabetestherapie dar und zeigen unmißverständich eindrucksvolle Therapieergebnisse.	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> <u>In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</u> Für die Monotherapie mit Empagliflozin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie, in oben genanntem Anwen-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u> <u>In der Zweifachkombination mit Metformin</u> Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt. Zudem legte der pharmazeutische Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Untersuchung der Fragestellung Empagliflozin 10 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vor. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg).

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studie des direkten Vergleichs wird wie folgt bewertet: **Studie 1245.28** In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung oder maximale Dosierung je nach Zulassung) über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c ≥ 7% und ≤ 10% zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine (noch nicht abgeschlossene) 104-wöchige Extensionsphase. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt[1]. Es wurden 1549 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme zu Empagliflozin bzw. Glimepirid randomisiert. Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 25 mg Empagliflozin in stabiler

[1] Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dosis einmal täglich behandelt (765 Patienten). Im Vergleichsarm (780 Patienten) erfolgte eine Glimepirid-Titration über einen Zeitraum von 12 Wochen, beginnend mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag, die schrittweise in Vierwochenabständen auf 2, 3 oder 4 mg erhöht wurde. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung wurde laut Studienprotokoll an der Messung bei der Visite ausgerichtet, wenn der Nüchternplasmaglukosewert über einem Zielwert von 110 mg/dl lag[2]. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt, sowie bei wiederkehrenden Hypoglykämien die Dosis auch wieder reduziert werden. Ca. 40 % der Patienten erhielten die höchste Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach der 12. Woche (nach abgeschlossener Titrationsphase) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt[3]. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Dosierungen durch ein Double-dummy-Design sichergestellt. Die Studie 1245.28 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin geeignet.–Einschränkend ergeben sich folgende Einwände bei der Bewertung: In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation[4] von Empagliflozin die initiale Empagliflozin-Dosierung 25 mg. Gemäß den An-

[2] Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

[3] Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

[4] Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis jedoch ausschließlich 10 mg pro Tag. Wird die Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin anstelle der Anfangsdosis von 10 mg täglich sowie hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit einer Aufdosierung von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit (und Sicherheit) zwischen einer Dosierung von 10 mg und 25 mg Empagliflozin bestehen würden und begründet dies mit Daten der Studien 1275.1 und 1245.23, in denen Patienten mit einer 10-mg- oder mit einer 25-mg-Fixdosis von Empagliflozin in Kombination mit Metformin behandelt wurden. Dieser Aussage des pharmazeutischen Unternehmers kann jedoch nicht gefolgt werden, da keine entsprechende Auswertung der vorgelegten Daten hinsichtlich dieser Fragestellung vorgelegt wurde. Insgesamt bedingt dieses Vorgehen Unsicherheiten bei der Einschätzung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin. Darüber hinaus liegt der in der Studie herangezogene Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich, der in aktuellen Leitlinien[5] für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle

[5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung[12], erfolgte nicht. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften. Die Aussagekraft der Studie 1245.28 ist aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere der hohen Startdosierung von 25 mg Empagliflozin und der fehlenden Möglichkeit der Dosisanpassung sowie dem bereits im mittleren Bereich für die Therapieeinstellung liegenden Zielwert (Nüchternplasmaglukose: 110 mg/dl; Orientierungsgröße des Therapieziels[12]: 100 - 125 mg/dl) im Rahmen der Glimepirid-Titration eingeschränkt. Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz des Sulfonylharnstoffs Glimepirid sowie des zu bewertenden Arzneimittels Empagliflozin mit einer im Rahmen der Zulassung als Tageshöchstdosierung zulässigen Dosierung erfolgte, wird die Studie 1245.28 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Empagliflozin – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen. Zu den Ergebnissen der Studie: <u>Mortalität und Morbidität</u> Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE: major adverse cardiovascular events), ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) ableiten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Die Ergebnisse können insbesondere vor dem Hin-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tergrund der Planung der oben genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen, der fehlenden Nachbeobachtung von Therapieabbrechern sowie der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde für die Studie 1245.28 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit von Empagliflozin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest[6]. Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,12 kg vs. 1,34 kg, Mittelwertdifferenz = 4,46, 95 %-KI [-4,81; -4,10], p < 0,001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar. In der Studie 1245.28 wurden mit dem EQ-5D VAS (Euro-Qol-5D visu-

[6] EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	elle Analogskala)-Fragenbogen Daten zum Gesundheitsstand erhoben. Da eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte erfolgte und der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage hinsichtlich Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist nicht ableitbar. Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. <u>Lebensqualität</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor. <u>Nebenwirkungen</u> In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (PG ≤ 54 mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 62 (7,9 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,20], p < 0,001[7]). Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (8 (1,0 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,08, 95 %-KI [0,04; 0,16], p < 0,001[14]). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien lag keine relevante Auswertung vor. Es ist zu berücksichtigen, dass das Ausmaß von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Unter dem verwendeten

[7] Exakter Fisher-Test. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-26 vom 13. November 2014.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieregime der Blutzuckerzielwert-gesteuerten Titration unter Glimepirid sinkt der mittlere HbA1c-Wert rasch und deutlich (maximal ca. 0,85 Prozentpunkte zu Woche 12). Im Empagliflozin-Arm ist initial eine geringere Senkung der HbA1c-Werte zu beobachten. Die intensivere blutzuckersenkende Therapie kann mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein, insbesondere vor dem Hintergrund eines niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wertes. Wie stark dieser Einfluss ist, ist unklar. Nach der anfänglichen starken Blutzuckersenkung steigt der mittlere HbA1c-Wert unter Glimepirid im weiteren Studienverlauf wieder an, während er unter Empagliflozin weitgehend stabil bleibt. Etwa ab Studienmitte bis Studienende ist die Senkung des HbA1c-Werts im Mittel unter Empagliflozin stärker als unter Glimepirid. Im Glimepirid-Arm traten besonders viele Erstereignisse in der Zeit der Titration in den ersten 12 Wochen auf, allerdings traten auch nach Angleichung der HbA1c-Wertes in beiden Armen (etwa nach der 40. Woche) häufiger bestätigte Hypoglykämien unter Glimepirid als im Empagliflozin-Arm auf. Es bleibt unabhängig von der gegebenen Dosis ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsarmen im weiteren Verlauf der Studie erkennbar. Das Ausmaß des substanzspezifischen Effekts zugunsten von Empagliflozin auf Hypoglykämien bleibt allerdings unklar. Weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten entstehen zum einem durch die hohe Startdosierung von Empagliflozin von 25 mg (konstante Dosis für die gesamte Studiendauer) sowie durch Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung mit 25 mg Empagliflozin in der betrachteten Studienpopulation. Zum anderen war im Glimepirid-Arm für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) eine Dosiserhöhung ab Woche 12 nicht erlaubt. Somit besteht auch im Vergleichsarm eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Beurtei-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung der Nebenwirkungen in der betrachteten Patientenpopulation. Für andere im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin. So ist die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Empagliflozin (119 (15,6 %) vs. 89 (11,4 %); RR = 1,36, 95 %-KI [1,06; 1,76], p = 0,017). Des Weiteren ist der Anteil an Patienten mit nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Empagliflozin-Arm signifikant erhöht. Dies betrifft Erkrankungen der Nieren und Harnwege[8] (112 (14,6 %) vs. 55 (7,1 %); RR = 2,02, 95 %-KI [1,50; 2,73], p < 0,001[14]), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] (91 (11,9 %) vs. 46 (5,9 %); RR = 1,95, 95 %-KI [1,40; 2,73], p < 0,001[14]) sowie Genitalinfektionen[9] (90 (11,8 %) vs. 17 (2,2 %); RR = 5,40, 95 %-KI [3,25; 8,98], p < 0,001). Zum Endpunkt Nieren- und Harnwegserkrankungen ist anzumerken, dass dieser Endpunkt relevante Ereignisse enthält, auch wenn diese nicht alle als Harnwegsinfektionen zu kategorisieren sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt bei seiner post hoc durchgeführten Betrachtung in seiner Stellungnahme relevante Ereignisse aus, auch wenn diese Symptome einer Harnwegsinfektion darstellen können (z. B. Dysurie, Blasensymptomatik, Miktionsbeschwerden), daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt. Zum Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[15] ist anzumerken, dass eine Überlappung mit dem Endpunkt Geni-

[8] Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

[9] Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	talinfektionen nicht den beobachteten Unterschied allein erklären kann, da der größere Teil der durch den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse erfassten Ereignisse durch den prädefinierten Endpunkt Genitalinfektionen nicht erfasst worden ist. Somit stehen einem Vorteil von Empagliflozin bei nicht schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie Genitalinfektionen), sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE insgesamt) gegenüber. In der Gesamtbetrachtung der Studie 1245.28 lassen sich aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Hypoglykämierate aber auch hinsichtlich der nicht schwerwiegenden unerwünschten (u.a. Erkrankungen der Nieren und der Harnwege sowie Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden unerwünschte Ereignissen (SUE insgesamt) nicht ausreichend sicher interpretieren. Langzeitdaten für Empagliflozin zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Somit kommt der G-BA insgesamt zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, auf Basis des direkten Vergleichs kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombina-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tion mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) festgestellt wird. **Indirekter Vergleich I** Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem einen indirekten Vergleich zur Untersuchung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin auf Basis der mehrarmigen Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg plus Metformin vs. Empagliflozin 25 mg plus Metformin) und der für den direkten Vergleich dargestellten Studie 1245.28 (Vergleich Empagliflozin 25 mg vs. Glimepirid 1 bis 4 mg) vor (Brückenkomparator: Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin). Die Studie 1245.23 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst mit der Begründung der unzureichenden Studiendauer von 24 Wochen bei einem auf 52 Wochen ausgerichteten indirekten Vergleich und eines nicht vollständig auszuschließenden Patientenselektionseffektes in der Studie 1245.31 (Extensions-Studie für die vier pivotalen Studien 1245.19, 1245.20, 1245.23 (Metformin) und 1245.23 (Metformin + Sulfonylharnstoff)) ausgeschlossen. Das IQWiG folgt dieser Begründung nicht bei ausreichender Übereinstimmung der Einschlusskriterien und Patientencharakteristika zwischen den Studien und beurteilt den Studienpool als unvollständig. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer eine Nachauswertung des indirekten Vergleichs ein, welche die Studie 1245.23/.31 einschließt. Der Studienpool kann somit als vollständig bewertet werden.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie 1275.1 Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin in Kombination mit Metformin und/oder Linagliptin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Linagliptin über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In dieser Studie wurden zum einem erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, zum anderen therapienaive Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle eingeschlossen. Die jeweilige Metformindosis[10] wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt. Für den indirekten Vergleich wurde der Interventionsarm mit 10 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (140 Patienten) sowie der Studienarm mit 25 mg Empagliflozin in Kombination mit Metformin (141 Patienten) als Brückenkomparator verwendet. Studienarme mit therapienaiven Patienten sowie Patienten mit einer Dreifachtherapie sind für den indirekten Vergleich irrelevant und wurden nicht berücksichtigt. **Studie 1245.23/.31** Bei der Studie 1245.23/.31[11] handelt es sich um eine drei-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie, in der Wirksamkeit und

[10] Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.
[11] Der Studienbericht 1245.31 umfasst die Extensionsphase von 3 Studien, von denen ausschließlich die Studie 1245.23 (Metformin-Hintergrundtherapie) als relevante Studie für den indirekten Vergleich berücksichtigt wird.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicherheit von Empagliflozin in den Dosierungen von 10 mg (217 Patienten) und 25 mg (214 Patienten) jeweils in Kombination mit Metformin gegenüber Placebo in Kombination mit Metformin (207 Patienten) untersucht wurde. Nach der 24-wöchigen Behandlungsphase erfolgte eine einwöchige Nachbeobachtung oder die Aufnahme in die Extensionsstudie 21245.31 mit einer 52-wöchigen Studienbehandlung und einer vierwöchigen Nachbehandlungszeit. Die Bedingungen hinsichtlich der Einschlusskriterien sowie der Vorbehandlung mit Metformin und der dann anschließenden Begleitmedikation sowie Notfallmedikation entsprach dem Studiendesign der Studien 1245.28 und 1275.1. Weder hinsichtlich des Studiendesigns (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Vorbehandlung, Begleitmedikation, Notfallmedikation) noch der Patientencharakteristika (z. B. Krankheitsschwere, Diabetesdauer, BMI, demographische Charakteristika) zeigen sich relevante Unterschiede zwischen den drei Studien, so dass eine ausreichende inhaltliche Ähnlichkeit der drei Studien gegeben ist und der indirekte Vergleich zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Die Laufzeit der drei Studien war mit 52 Wochen (Studie 1275.1), 76 Wochen (Studie 1245.23/31) bzw. 104 Wochen (Studie 1245.28) unterschiedlich. Der pharmazeutische Unternehmer hat für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher[12] jeweils Daten nach 52 Wochen herangezogen, eine Auswertung nach 76 Wochen und/oder unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtlaufzeit der Studien erfolgte nicht.

[12] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer legt für den adjustierten indirekten Vergleich–Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (Gewichtsreduktion Responder-Rate; Blutdrucksenkung Responder-Rate) sowie der Kategorie Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); bestätigte Hypoglykämien; Harnwegsinfektionen sowie Genitalinfektionen) vor. Es wurden nicht für alle relevanten und für den direkten Vergleich dargestellten Endpunkte Berechnungen vorgelegt. Analysen zur Gesamtmortalität, zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen, zu symptomatischen Hypoglykämien, zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE), zu Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (system organ class, SOC) sowie zu Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC) fehlen. Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien fehlen ebenfalls vollständig. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der SUE, jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin im Endpunkt Genitalinfektionen. Aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung bzw. der fehlenden Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers hat das IQWiG zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten indirekte Vergleiche unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesamtstudiendauer der drei Einzelstudien berechnet. Diese Berechnungen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich unterschiedlicher nicht schwerwiegende Nebenwirkungen. Ein Behandlungsvorteil für Empagliflozin 10 mg zeigt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien. Sowohl für Nieren- und Harnwegserkrankungen als auch für Genitalinfektionen zeigen sich Behandlungsnachteile zuungunsten von Empagliflozin. Im Bereich schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs lässt sich daher - wie schon im direkten Vergleich - kein Zusatznutzen hinsichtlich des Wirkungs- und Schadenprofils von Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid (in Kombination mit Metformin) ableiten. Es bestehen - wie auch im direkten Vergleich - Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation der Daten aufgrund methodischer Mängel im Studiendesign (siehe Ausführungen zur Studie 1245.28). Dies betrifft insbesondere den niedrigen Therapiezielwert im Verlauf der Titration im Glimepirid-Arm sowie der fehlenden Möglichkeit zur Anpassung der Studienmedikation im weiteren Verlauf der Studie in beiden Behandlungsarmen. Die stabile Dosierung von 10 mg Empagliflozin entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation; insofern ergibt sich hier eine Minimierung der Unsicherheit im direkten Vergleich, die durch die hohe (Start)-Dosierung von 25 mg Empagliflozin entsteht. **Indirekter Vergleich II** Der pharmazeutische Unternehmer legt einen zweiten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vor und verwendet dazu die mehrarmige Studie 1275.1 (Vergleich Empagliflozin 10 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin) und die Studie 1218.20 (Vergleich Glimepirid 1 bis 4 mg in Kombination mit Metformin vs. Linagliptin 5 mg in Kombination mit Metformin). Als Brückenkomparator dient dabei Linagliptin 5 mg in Kombination mit Met-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	formin. Diese beiden Studien unterscheiden sich wesentlich. So liegen z. B. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn vor. Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7 % eingeschlossen wurden (mittlerer Wert zu Studienbeginn: 8,0 %), wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥6,5 % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen (mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn: 7,7 %). Aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien ist dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar. In der Gesamtschau ergibt sich auch auf Basis der indirekten Vergleiche über die Brückenkomparatoren Empagliflozin 25 mg sowie Linagliptin 5 mg kein Beleg für einen Zusatznutzen von Empagliflozin 10 mg gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin). Fazit In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) – festgestellt wird. <u>In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel</u>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>außer Metformin und Insulin</u> Für die Kombinationstherapie von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u> Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit mindestens

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre. <u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</u> Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ist der Zusatznutzen nicht belegt. Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. **Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Empagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 19. Dezember 2014

von 11.22 Uhr bis 12.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Prof. Dr. Woerle

Herr Dr. Broedl

Herr Pfarr

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Frau Dr. Ujeyl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Bartmus

Herr Auracher

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Seidel

Frau Unmüßig

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e. V. (AND):**

Herr Dr. Klausmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk GmbH:**

Herr Dr. Niemeyer (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldete Teilnehmerinnen für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben

Frau Broeske

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Wilkens

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Kleine-Voßbeck

Herr Dr. Fleischmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Finkes

Frau Dr. Kneidl

Beginn der Anhörung: 11.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, hier Empagliflozin. Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens und Basis auch der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2014, zu der eine Reihe von Stellungnahmen abgegeben worden sind. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Ergebnis, dass keine relevanten Daten aus der Studie abzuleiten sind und vorliegen, sodass kein Zusatznutzen in allen Indikationen gesehen wird. Dazu haben eine Vielzahl von Stellungnehmern Stellung genommen: Boehringer Ingelheim und Lilly, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung, der Bundesverband niedergelassener Diabetologen, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die Forschungsgruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München, Professor Blüher von der Universität Leipzig, Dr. Merker, Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen, Dr. Simon und Dr. Schwuchow als Diabetologen, Dr. Stoll, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Professor Dr. Bornstein von der Universität Dresden und Professor Dr. Roden von der Universität Düsseldorf, Professor Dr. Forst aus Mainz, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD SHARP & DOHME, Novartis, Novo Nordisk und der vfa.

Entsprechend umfänglich ist auch die Liste derjenigen, die zur heutigen Anhörung gekommen sind. Ich werde jetzt nur die Namen aufrufen und bitte, einfach kurz zu bestätigen. Wenn ich jetzt noch Firma und Titel aufrufe, dann sitzen wir um 14 Uhr noch hier. Herr Dr. Pfannkuche, Herr Professor Woerle, Herr Dr. Broedl, Herr Pfarr, Herr Professor Dr. Mühlbauer, Frau Dr. Ujeyl, Herr Dr. Bartmus, Frau Auracher, Frau Dr. Seidel, Frau Unmüßig, Herr Dr. Klausmann, Herr Dr. Niemeyer ist erkrankt, wir wünschen ihm gute Besserung, das kann ich im Namen aller tun, Herr Professor Dr. Gallwitz, Herr Professor Dr. Müller-Wieland, Herr Professor Dr. Schnell, Frau Orben, Frau Broeske, Frau Wilkens, Frau Dr. Kleine-Voßbeck, Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Mehlburger, Frau Finkes und Frau Dr. Kneidl.

Ganz herzlich willkommen. Der übliche Hinweis: Wir führen heute Wortprotokoll. Deswegen bitte jeweils Namen, Firma, Institution nennen und das Mikrofon benutzen, wenn Sie sich melden.

Wir werden uns heute schwerpunktmäßig mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob die direkt vergleichende Studie, die hier vorliegt, auswertbar ist, weil, so eine Reihe von Stellungnehmern, die Wirkstoffe fachinformationskonform verwendet wurden, weil, so auch eine Reihe von Stellungnehmern, der Studienpool zur Darstellung des Zusatznutzens vollständig war und zumindest nach der jetzt nachgereichten Analyse dann auch bewertbar sei, dann mit der Fragestellung, inwieweit die Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien durch leicht behandelbare Nebenwirkungen aufgehoben werden könnten. Ich will ein besonderes Augenmerk noch auf die hier im Raum stehende Erhöhung von Leberenzymwerten richten. Das ist etwas, was dieses Produkt von anderen vergleichbaren Produkten jedenfalls bislang in unseren Bewertungen unterscheidet. Die Harnwegsinfektion haben wir eigentlich immer gehabt, aber die Leberenzyme sind mir jetzt bei der Vorbereitung das erste Mal ins Auge gesprungen. Dann müssen wir uns noch über die Patientenrelevanz von Gewichtsre-

duktion und Blutdrucksenkung unterhalten. Dies sind die Punkte, die ich an dieser Stelle adressieren möchte.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend aus seiner Sicht die wesentlichen Dinge bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG darzustellen, und dann würden wir in unsere übliche Frage-Antwort-Runde gehen. Wer beginnt? – Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Begrüßung und die Erteilung des Wortes. Sehr geehrte Damen und Herren! So kurz vor den Feiertagen eine weitere Anhörung zum Thema Diabetes – ich sage bewusst: eine weitere. Ich habe gestern Abend noch einmal in die Verfahrensübersicht hineingeschaut und habe festgestellt, heute sind die Anhörungen fünf und sechs zum Thema Diabetes in diesem Jahr, nach zwölf in den vergangenen beiden Jahren. Ich denke, es gibt immer wieder Fragestellungen, die sich wiederholen, im Detail gibt es aber Unterschiede zwischen den Verfahren, auch innerhalb einer Substanzklasse. Auf diese Unterschiede wollen wir heute Empagliflozin-spezifisch eingehen.

Meine Kolleginnen und Kollegen, die heute dabei sind, haben Sie schon erwähnt: Frau Professor Kretschmer von Lilly, verantwortlich für Market Access, Herr Professor Woerle, er ist bei uns im Hause verantwortlicher Therapiegebietsleiter für Diabetes, Herr Broedl neben ihm ist unter anderem verantwortlich für das gesamte klinische Entwicklungsprogramm von Empagliflozin gewesen, Herr Mehlburger ist bei uns für das Frühbewertungsdossier aus medizinischer Sicht mitverantwortlich gewesen, und Herr Pfarr ist der verantwortliche Projektstatistiker. Damit haben wir geballtes Know-how dabei.

Wir von Boehringer Ingelheim sind fest davon überzeugt, dass die hier zur Bewertung vorliegende Datenbasis, die auf einem Studienprogramm von rund 13.000 Patienten basiert, robust ist, den höchsten Qualitätsansprüchen genügt und die relevanten Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit beantwortet. Im Folgenden möchte ich anhand von drei Thesen den Zusatznutzen von Empagliflozin kurz begründen.

Erstens. Die vorliegende Evidenz entspricht vollumfänglich den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG. Hierzu sei ergänzend erwähnt, dass sowohl die direkt vergleichende Studie als auch die vorgelegten indirekten Vergleiche den Zulassungsstatus von Empagliflozin widerspiegeln. In der direkt vergleichenden Studie wurden nur Patienten mit einem HbA1c ≥ 7 und ≤ 10 eingeschlossen, die zuvor mit einer täglichen Metformindosierung von > 1.500 mg oder der maximal tolerierten Metformindosis behandelt wurden. Diese Dosis wurde in der Studie auch unverändert beibehalten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Das heißt, in vierwöchigen Abständen wurde in 1-mg-Schritten auf die Höchdosis von 4 mg erhöht. Der in der Studie gewählte Nüchternplasmaglukosewert für eine Dosiserhöhung lag im mittleren Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird, und stellt eine Sollbestimmung dar, die im Sinne einer individuellen Therapie auch umgesetzt werden konnte. Die zur Bewertung vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher basieren auf Studien aus dem Boehringer-Ingelheim-Entwicklungsprogramm, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind, was sich unter anderem in vergleichbaren Endpunktdefinitionen und auch ähnlichen Baseline-Daten zeigt.

Meine zweite These ist: Empagliflozin ist ein sicherer und verträglicher Wirkstoff zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus. Zu diesem Punkt wird Herr Broedl, wenn Sie erlauben, Herr Hecken, im Nachgang noch Weiteres ausführen.

Meine dritte These ist: Empagliflozin zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine klinisch relevante Vermeidung von Hypoglykämien, eine Gewichtsreduktion und eine Senkung des Blutdrucks. Die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte sind sowohl untereinander als auch zu den Ergebnissen der direkt vergleichenden Studie konsistent. Dies bestätigt auch der weitere indirekte Vergleich, den wir in der Stellungnahme neu eingereicht haben. Der patientenrelevante Zusatznutzen zeigt sich unter anderem in einem circa zehnfach geringeren Risiko für bestätigte und potenziell schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien mit einer Plasmaglukose < 54 mg/dl. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich, dass dieser Zusatznutzen nicht auf die Titrationsphase beschränkt ist, sondern für den gesamten Studienzeitraum gilt. Dies hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung auch so bestätigt. Zusätzlich werden bereits ein Jahr nach der Zulassung im Jahr 2015 die Ergebnisse einer kardiovaskulären Outcome-Studie vorliegen.

Wir von Boehringer Ingelheim sind vom Zusatznutzen und der Sicherheit von Empagliflozin, das wir in unserem Stammwerk in Ingelheim produzieren, fest überzeugt. Wir wünschen uns, dass Patienten in Deutschland dauerhaft von dieser neuen Therapieoption profitieren können, wie dies auch in 40 Ländern weltweit bislang möglich ist.

Wenn Sie erlauben, Herr Hecken, würde ich gerne für meine zweite These an Herrn Broedl übergeben, der das untermauert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Broedl, dann bitte zur Sicherheit, weil das auch mit Blick auf eine ganze Reihe von Punkten adressiert worden ist.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank. – Mir ist es wichtig, einige grundlegende Dinge hervorzuheben. Die Arzneimittelsicherheit von Empagliflozin liegt Boehringer Ingelheim, aber auch mir als Arzt persönlich am Herzen. Das klinische Studienprogramm von Empagliflozin war mit 13.000 Patienten das zum Zeitpunkt der Zulassung größte Studienprogramm, das jemals im Bereich Diabetes durchgeführt wurde, davon 8.000 Patienten behandelt mit Empagliflozin, sodass die Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin auf mehr als 7.700 Patientenjahren beruht. In diesem Zusammenhang darf ich Sie noch einmal auf die kardiovaskuläre Endpunktstudie hinweisen. Diese Studie wird weitere Informationen bezüglich kardiovaskulärer, aber auch allgemeiner Sicherheit liefern und wird nächstes Jahr in der zweiten Jahreshälfte vorgestellt. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Könnten Sie, einfach um die Dinge zu konkretisieren, denn zwei, drei Sätze zu den Genitalinfektionen, zu den Leberenzymwerten und zu dem numerischen Ungleichgewicht der Anzahl der Nieren- und Blasenkarzinome sagen? Das sind so Punkte, die hier im Raume stehen, neben den kardiovaskulären Punkten, zu denen Sie eben gesagt haben, dass Sie sich eben mit den Dingen auseinandersetzen, denn das ist für uns von ganz großem Interesse, jenseits des Frage, ob die Studie belastbar, verwertbar ist. Das IQWiG hat im Appendix gleichwohl eine Bewertung vorgenommen. Da stehen diese ganz konkreten Punkte im Raum, und über diese ganz konkreten Punkte sollten wir uns heute unterhalten. Dass Sie versuchen, ein sicheres Arzneimittel zu

produzieren, ist so selbstverständlich wie das Amen in der Kirche, weil alles andere am Ende nicht genehmigungsfähig wäre. Die Frage hier ist: Sind mit der Anwendung dieses Wirkstoffs möglicherweise Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse verbunden, die geeignet sein könnten, einen möglicherweise gegebenen minimalen oder größeren positiven Effekt, was Hypoglykämien oder sonstige Dinge angeht, zu saldieren, oder nicht? Darüber müssen wir uns konkret unterhalten. – Bitte schön.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Herr Hecken, wenn Sie erlauben, greife ich genau Ihre Reihenfolge auf. Sie hatten Genitalinfektionen zuerst erwähnt. Wenn Sie in das große Studienprogramm schauen, stellen Sie fest, dass die überwiegende Mehrzahl von Genitalinfektionen nur einmalig auftrat. Die überwiegende Anzahl der Genitalinfektionen war in der Ausprägung mild. Das heißt, die Patienten waren sich der Beschwerden bewusst, wurden aber in keiner Weise in ihrem Alltagsleben beeinträchtigt. Von ganz besonderer Bedeutung ist, dass die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, Genitalinfektionen, sich zwischen Placebo und Empagliflozin in keiner Weise unterschieden. Wenn Sie erlauben, Herr Hecken, würde ich vielleicht die Kollegen aus der Klinik bitten, eine Stellungnahme abzugeben, inwieweit die Behandlung im klinischen Alltag durchführbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde gerne zwei, drei Takte zu den Leberenzymen hören. Bei den Genitalinfektionen wurde auch bei vergleichbaren Bewertungen immer wieder gesagt: Sind behandelbar, sie gehen irgendwann weg, und es ist wunderbar. – Eine negative Veränderung der Leberenzymwerte ist aus meiner Sicht besonders bewertung- und darstellungsbedürftig, weil das möglicherweise ganz andere Folgen hat. Vielleicht dazu noch zwei, drei Takte. Dann würde ich natürlich den Klinikern die Möglichkeit geben, dazu Stellung zu nehmen. Es kann von mir aus jetzt auch ein Kliniker antworten, dann würden wir die Fragerunde eröffnen. Damit wir die Dinge einfach einmal auf den Punkt bringen und wir nicht über Gott und die Welt reden, das ist, glaube ich, ganz wichtig.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Noch einmal: Leberwerterhöhung. Ich darf kurz darstellen, wie wir Lebersicherheit in unserem großen Studienprogramm adressieren. Erstens. Leberwerte werden laborchemisch erfasst und beurteilt. Dazu sage ich gleich ein Wort. Zweitens. Mögliche Nebenwirkungen, die mit Lebererkrankungen zusammenhängen, werden erfasst und als Nebenwirkung ausgewertet. Drittens. Wir beurteilen die Medikamentenexposition bei Patienten mit verschiedenen Graden der Leberfunktionsstörungen, um zu sehen, ob Empagliflozin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angepasst werden muss.

Lassen Sie mich zu dem ersten Punkt kommen, den Sie auch als kritischen Punkt angesprochen haben, Leberwerterhöhungen. Im Mittel führt Empagliflozin verglichen mit Placebo zu keinerlei Leberwerterhöhung. Ganz im Gegenteil, wenn Sie Transaminasen oder Gamma-GT ansehen, kommt es tendenziell zu einer Abnahme der Leberwerte unter Empagliflozin. Wenn Sie nun eine bestimmte Laborkonstellation anschauen, bei der die Leberwerte über einen bestimmten Grenzwert ansteigen, sehen Sie, dass es wenige Ereignisse mehr auf Empagliflozin vs. Placebo sind. Sowohl Boehringer Ingelheim als auch ein externes Expertengremium als auch die europäische Zulassungsbehörde wie auch die US-Zulassungsbehörde FDA haben jeden einzelnen Fall dieser Leberwerterhöhung angesehen und sind zu dem Schluss gekommen, dass kein kausaler Zusammenhang nachzuweisen ist, da es Alternativerklärungen gibt. Dies findet sich so auch in der Fachinformation wieder.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen von den Klinikern? Herr Woerle, bitte.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Ich möchte einen Punkt ansprechen, um es etwas in die Perspektive zu setzen. Wir haben nahezu 13.000 Patienten untersucht. Die Leberwerterhöhungen werden kategorisiert, also Leberenzymerhöhung, zehnfache Erhöhung, zwanzigfache Erhöhung etc. Da finden Sie im gesamten Programm mit nahezu 13.000 Patienten 2 Fälle auf Empagliflozin 10 mg, 4 Fälle auf Empagliflozin 25 mg, also insgesamt 6 Fälle, über die wir bei einer schwerwiegenden Leberenzymerhöhung überhaupt diskutiert haben. Diese Fälle, wie Herr Broedl eben ausgeführt hat, haben wir untersuchen lassen. Da stellen sich dann solche Fälle dar, dass ein Patient zum Beispiel eine Hepatitis C hatte, die als Ursache der Leberenzymerhöhung herangezogen werden muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Broedl.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Weiterhin zur Leberwertabklärung: Ich sagte Ihnen, die zweite Möglichkeit und Art und Weise, wie wir Lebersicherheit beurteilen, ist, indem wir unerwünschte Nebenwirkungen anschauen. Ich zitiere hier aus unserem Einreichungsdokument, das Ihnen vorliegt, das ich Ihnen aber auch gern unmittelbar oder im Nachgang zur Verfügung stellen würde. Patienten, die einen Bericht als Leberschaden hatten, traten in 1,5 Prozent auf Placebo auf, in 1,2 Prozent auf Empagliflozin 10 mg und in 1,4 Prozent auf Empagliflozin 25 mg, sodass Sie hier keinen erhöhten Bericht von Leberschaden hatten.

Abschließend lassen Sie mich bitte noch darauf hinweisen, dass Empagliflozin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht dosisangepasst werden muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte hier nur ganz klar sagen, damit nicht der Eindruck entsteht, als würden wir hier in irgendeiner Form Probleme an den Haaren herbeiziehen wollen: Nach meiner Kenntnis, die aus einer relativ sorgfältigen Vorbereitung auf die heutige Anhörung resultiert, haben auch die Zulassungsbehörden dieses Problem, von dem Sie sagen, dass es kein echtes Problem sei, der Leberenzymwerte adressiert und hier auch noch Daten nachverlangt. Insofern ist das jetzt nicht etwas, wo wir nächtens darüber nachdenken, wie wir Ihnen ein Problem bereiten können, sondern wo eben schon Zulassungsbehörden gesagt haben, man muss es immerhin im Auge behalten. Deshalb meine Frage, weil ich das im Augenblick nicht präsent habe: Was müssen Sie konkret den Zulassungsbehörden liefern und bis wann, und ist das, was Sie denen liefern müssen, das, was eben von Ihnen als Programm vorgestellt wurde, dass jedem einzelnen Fall nachgegangen wird, wo Sie den Hepatitis-C-Patienten gefunden haben, den man jetzt wahrscheinlich dank der Neuerungen in der Arzneimittelforschung bald in seiner Viruslast unter null bringen kann und dann hoffentlich auch seine Leberenzymwerte wieder in manierliche Bahnen kommen, den wir damit dann nicht nur statistisch, sondern auch gesundheitlich, was die Krankheit angeht, eliminieren könnten. Also: Wie sieht das mit den Zulassungsbehörden aus?

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Vonseiten der FDA haben wir nur ein Post-Marketing-Requirement, das ist, unsere laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie zu beenden. Die FDA ist der Meinung, dass die Daten aus dieser Studie reichen, sowohl kardiovaskuläre Sicherheit, aber auch Lebersicherheit und mögliche andere allgemeine Sicherheitsfragen, die vielleicht heute auch auf den Tisch kommen, zu beurteilen. Vonseiten der EMA ist ebenso gebeten, die kardiovaskuläre Endpunktstudie zum Ende zu bringen. Zudem sind wir hier angehal-

ten, eine PASS, also eine Post-Authorisation Safety Study – eine epidemiologische Studie –, zu machen. Das sind die zwei Requirements, nichts anderes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bis wann die zweite?

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Für die zweite wurde mit den Behörden vereinbart, dass wir erst den Uptake von Empagliflozin in Europa beobachten und dann zur Behörde zurückgehen und sagen, der Uptake ist entsprechend, dass wir bis 2017/2018/2019 berichten können. Bei der kardiovaskulären Endpunktstudie ist der Fall klar. Da haben wir uns committed und gesagt, bis Ende nächsten Jahres liegt der Bericht vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke. – Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine ganz kurze Zwischenfrage – es kann sein, dass Sie es schon irgendwo im Dossier geschrieben haben –: Über welche Dosierung geht die kardiovaskuläre Endpunktstudie, über beide?

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Beide Dosen, 10 mg und 25 mg.

Frau Dr. Chr. Müller: Beide Dosen von Anfang an geplant. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen der Bänke? – Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Kaiser: Danke für die Ausführungen. Ich habe eine Frage ganz konkret zu Ihrer Aussage, die indirekten Vergleiche zeigen Konsistenz mit dem direkten Vergleich. Heißt das, dass aus Ihrer Sicht die indirekten Vergleiche das häufigere Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid bestätigen? Wenn sie das nämlich nicht tun, weiß ich nicht, was Sie mit „Konsistenz“ meinen. Meines Erachtens – um meine Antwort darauf zu geben – ist da sehr wohl eine Konsistenz zu der direkt vergleichenden Studie, denn Sie haben durch den indirekten Vergleich eine erhebliche Impräzision; das sehen Sie an den breiten Konfidenzintervallen. Von den Effektschätzungen sind Sie aber nach wie vor im negativen Bereich für Empagliflozin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfarr, bitte.

Herr Pfarr (Boehringer): Herr Kaiser, wir haben drei indirekte Vergleiche gerechnet. Zwei, die initial im Dossier auch präsentiert worden, hatten sozusagen einen positiven Trend bezüglich der SAE. Der dritte indirekte Vergleich, den wir aufgrund Ihrer Anforderungen noch durchgeführt haben, hat einen negativen Trend. In dieser Hinsicht haben Sie recht. Wir sprechen aber von Konsistenz der Ergebnisse, weil wir insgesamt der Meinung sind, dass das SAE-Ergebnis, das wir in der isolierten Studie 1245.28 gesehen haben, ein Zufallsbefund ist und die beiden anderen indirekten Vergleiche das nicht belegt haben. In dieser Hinsicht sprechen wir von Konsistenz der Ergebnisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Eine Anmerkung dazu. Wenn Sie zum Beispiel auf den indirekten Vergleich zu Linagliptin eingehen, dann gibt es, denke ich, eine ausführliche Diskussion darüber, was dort auch an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufgrund des Studiendesigns registriert worden ist. Da gibt es eine Bewertung, die vor zwei Jahren durchgeführt worden

ist. Es ist insofern auch nicht ganz einfach, von Konsistenz zu sprechen, weil Sie die Hälfte der Daten der direkt vergleichenden Studie schlicht und einfach ignorieren, und zwar dadurch, dass Sie in dem einen indirekten Vergleich den indirekten Vergleich für einen 52-Wochen-Vergleich anlegen. Damit gehen Ihnen natürlich die Daten aus der zweiten Studienhälfte des direkten Vergleichs verloren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfarr, dazu.

Herr Pfarr (Boehringer): Wir haben lange diskutiert, ob wir die indirekten Vergleiche auf 52 Wochen und/oder 104 Wochen auslegen. Aus statistischer Sicht war ich durchaus offen, zu mischen. Uns wurde aber von unterschiedlichen Kolleginnen und Kollegen in der Industrie, aber auch aus dem universitären Umfeld nahegelegt, um überhaupt die Akzeptanz der indirekten Vergleiche in diesem Gremium zu erhöhen, die 52 Wochen, die nun einmal für alle Studien auch zur Verfügung standen, als primäres Zeitintervall zu nehmen. Deshalb haben wir uns auf 52 Wochen für den indirekten Vergleich geeinigt. Wir haben aber auch noch Sensitivitätsanalysen für bestimmte Parameter bezüglich 104 Wochen durchgeführt, also 104 Wochen gegen 52 Wochen gemischt.

Generelle Anmerkung zu der Linagliptin-Studie, die Sie angeführt haben. In der Linagliptin-gegen-Glimepirid-Studie gab es einen tendenziell ähnlich starken Vorteil für Linagliptin. Das heißt, das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag im Vergleich zu Glimepirid bei 0,75. – Entschuldigung, ich habe mich verrechnet. Glimepirid hat ein 1,2-fach erhöhtes relatives Risiko gegen Linagliptin. Wir haben in einer direkt vergleichenden Studie zu Linagliptin keinen Unterschied bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt. Wir gehen davon aus, dass auch die anderen Studien, die wir heranziehen können, letztendlich belegen, dass das isolierte Ergebnis der 1245.28 einen Zufallsbefund darstellt. Wir beziehen uns auch auf die übergreifenden Analysen. Wir müssen jetzt in den Kontext eine isolierte Studie und die übergreifenden Analysen stellen. Für uns ist eine übergreifende Sicherheitsauswertung letztendlich eine prospektive und in diesem Fall mit EMA und FDA abgestimmte Metaanalyse, basierend auf den individuellen Patientendaten aller jemals mit Empagliflozin behandelten Patienten. Die wurden in verschiedenen Subpopulationen analysiert. Somit erfüllt eine ISS die höchste Hierarchiestufe der evidenzbasierten Medizin und ist in ihrer Bedeutung und Wertigkeit über einer isolierten randomisierten klinischen Studie anzusiedeln, selbst wenn diese zu klaren Schlussfolgerungen führen würde.

In den für unsere Fragestellungen wichtigen Analysepopulationen gibt es in den übergreifenden Analysen weder bezüglich aller unerwünschten Ereignisse noch bezüglich der Studienmedikationsabbrüche aufgrund von AEs noch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einen negativen Trend von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin, weder im Vergleich zu Placebo noch im Vergleich zu allen Kontrollgruppen kombiniert – Kontrollgruppen kombiniert heißt Placebo, Sitagliptin, Metformin, Glimepirid –, und dies vor dem Hintergrund, dass die mittlere Beobachtungsdauer und damit auch das Risiko von unerwünschten Ereignissen unter Empagliflozin höher war als unter Placebo.

Vielleicht darf ich noch kurz auf die die ICH E9 Guideline – Statistical Principles for Clinical Trials –verweisen. Diese besagt – ich darf frei übersetzen –: In den meisten Studien werden Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit am besten durch deskriptive statistische Methoden adressiert, unterstützt durch Konfidenzintervalle, wo immer dies die Interpretation er-

leichtert. Weiter – auch wieder frei übersetzt –: Ohne Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit sollten vermeintlich statistische Signifikanzen mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Gesamtschau haben wir also bei einer nicht den ICH-Empfehlungen entsprechenden statistischen Analyse einen statistisch nicht stabilen negativen Trend für SUEs, der sich jedoch nicht in allen anderen UE-Analysen widerspiegelt, welcher aufgrund anderer direkt vergleichenden Studien nicht zu erwarten ist, der sich nicht in den übergreifenden Analysen widerspiegelt und der auch nicht im Einklang mit den beiden indirekten Vergleichen des Dossiers steht, sodass wir insgesamt das SUE-Ergebnis der Studie 1245.28 als zufallsbedingt bewerten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Woerle will ergänzen.

Herr Dr. Woerle (Boehringer): Ich bin Mediziner, kein Statistiker, deswegen eine nicht methodologische Perspektive. Die Wirksamkeit ist immer der primäre Endpunkt einer einzelnen Studie. Auf die Sicherheit, vor allem wenn es um Nebenwirkungen geht, die seltener auftreten, sind einzelne Studien niemals angelegt und gepowert. Aus diesem Grund interpretieren wir die Sicherheit einer Substanz in unserer klinischen Entwicklung immer auf dem größten Datenpool, und das ist der gepoolte Datensatz der nahezu 13.000 Patienten. Was Herr Pfarr hiermit andeuten will: dass wir, wenn wir es als höchsten Evidenzgrad zur Beurteilung der Sicherheit einstufen würden, dieses Ergebnis einer einzelnen Studie nicht bestätigen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, eine Nachfrage oder Ergänzung.

Herr Dr. Kaiser: Eine Ergänzung dazu, sie passt eigentlich zu beiden Anmerkungen. So haben Sie Ihre Ausführungen im Grunde genommen auch angefangen. Es geht doch hier nicht um Zulassung, es geht doch hier nicht darum, zu hinterfragen, dass Ihr Arzneimittel ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Das hat die Zulassungsbehörde festgestellt. Die 13.000 Patienten, auf die Sie hinweisen, sind keine 13.000 Patienten zur Frage, ob Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen hat. Auch die individuellen Patientendaten, die Sie gerade erwähnt haben, sind doch ein Sammelsurium von verschiedenen Vergleichen. Das ist hier nicht das Thema.

Das Thema ist, ob Empagliflozin im Vergleich zu Glimeperid einen Zusatznutzen hat, ja oder nein? Darauf müssen Sie eine Antwort geben. Darauf gibt auch eine Analyse, die über 13.000 Patienten geht, mit völlig unterschiedlichen Patientenkollektiven, völlig unterschiedlichem Risiko der Patienten, möglicherweise auch unterschiedlichem Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschtem Risiko für Hypoglykämien etc., keine Antwort. Vielmehr müssen Sie sich den direkten Vergleich zwischen Empagliflozin und Glimepirid anschauen. Vielleicht können Sie auch noch einmal sagen, wie viele der – von denen Sie eben gesprochen haben – individuellen Patientendaten, also der 13.000 Patienten, zusätzlich zu den bereits bekannten circa 1.500, die in der direkt vergleichenden Studie enthalten sind, ebenfalls aus einem randomisierten Vergleich von Empagliflozin mit Glimepirid stammen, ob es da überhaupt zusätzliche Patienten gegeben hat, und wenn ja, aus welchen Studien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde jetzt zunächst Professor Mühlbauer um Ergänzung bitten. Wir haben uns das hier gerade noch einmal angeschaut, um es einfach festzuma-

chen. Wir sehen, dass die EMA zunächst einmal bei den wichtigen potentiellen Risiken spezielle Hinweise bezogen auf Lebererkrankungen fordert und hier spezielle Warnungen und Handlungsanweisungen für den Gebrauch formuliert, dass in der PASS auch ausdrücklich Leberprobleme adressiert worden sind. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, die wesentlichen Argumente sind gerade in den letzten Minuten gefallen. Ich möchte daran erinnern, dass das Ziel der Therapie nicht die Vermeidung von Nebenwirkungen, sondern die Verbesserung des Outcomes der Patienten ist. Das ist genau das, worauf wir warten, wenn wir eine Arzneimitteltherapie für den Diabetes mellitus einleiten. Wir wollen das Outcome der Patienten verbessern. Selbstverständlich wollen wir das mit Medikamenten tun, die möglichst wenig Nebenwirkungen haben. Das ist in Ordnung. Aber die Vermeidung von Nebenwirkungen ist nicht das primäre Therapieziel. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hat sich vollumfänglich der Einschätzung des IQWiG angeschlossen, dass zum jetzigen Zeitpunkt – ich betone: zum jetzigen Zeitpunkt –, das heißt vor Kenntnissen aus der tatsächlichen – ich nenne es flapsig – Outcome-Studie, die nächstes Jahr vielleicht zur Verfügung steht, tatsächlich ein Zusatznutzen nicht erkennbar ist.

Wir beziehen uns insbesondere natürlich auf den direkten Vergleich, auf die Studie 1245.28, weil man nur mit einer direkt vergleichenden Studie tatsächlich einen positiven Therapieeffekt nachweisen kann, also mit einer vernünftigen Kontrollgruppe. Ich stimme den Vorrednern zu, dass natürlich für die Sicherheitsbetrachtung das größere Kollektiv durchaus sinnvoll ist, wenn auch da die Datenqualität natürlich deutlich geringer ist.

Die Arzneimittelkommission hat ebenfalls kritisch angemerkt – das zielt jetzt tatsächlich auf den Outcome und das, was das Medikament in der Klinik bei unseren Patienten erreichen soll –, dass die Glukosezielwerte eher zu tief im Vergleich mit heutigen Therapieempfehlungen gewählt wurden. In dieser Studie kann es ein erheblicher Prozentsatz der Patienten sein, die übertherapiert waren, das heißt Glukosewerte erreichten, die man aus heutiger Sicht gar nicht mehr erstrebenswert finden würde, insbesondere in der Betrachtung von Nutzen und Risiko. Wir sehen durchaus, dass diese Studie besser gemacht ist als andere Studien in diesem Fall. Herr Pfannkuche hat aufgezählt, wie viel Anhörungen und Stellungnahmen wir in diesem Indikationsgebiet hier schon hatten. In der Tat ist es so, dass die glimepiridbedingten Hypoglykämien auch über den längeren Zeitraum der Studie als nur in den ersten zwölf Wochen anhaltend beobachtet wurden. Es ist aber trotzdem anzumerken, dass diese Titrationsphase, die scharfe Titrationsphase von Glimepirid, eine starke Überlagerung darstellt, denn wir sehen schon eine Gewichtung in den ersten Wochen. Auch nur auf diese erste Zeit bezogen ist es erlaubt, einen Faktor 10 der Hypoglykämien abzuleiten. Ich würde von der Grafik, die Sie auch in der Dossierbewertung finden, eher von einer Verdreifachung ausgehen, und auch da ist nicht differenziert, ob das klinisch relevante oder nur tatsächlich festgestellte, sprich Fälle < 70 mg/dl Glukose waren.

Ebenfalls anzumerken ist, dass die Studie besser war als vorherige Studien, weil sie eine etwas geringere Glimepirid-Durchschnittsdosis hatte. Das gilt es als durchaus positiv anzumerken. Das Problem ist aber – damit komme ich auf meinen Hauptpunkt zurück –, der Endpunkt dieser Studie ist die HbA1c-Senkung gewesen. Das ist aus Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft als klinischer Endpunkt, der über das Outcome des Patienten etwas bedeuten soll, abzulehnen. Es ist inzwischen sehr klar, dass dieser HbA1c-Wert vielleicht eine therapeutische Orientierung darstellt, aber keineswegs einen prognosti-

scher Faktor für das Outcome, was die Endpunkte angeht. Man hätte sich vielleicht auch in dieser Studie wünschen können, die Lebensqualität zu messen. Das wäre zumindest unterwegs eine gewisse Verbesserung gewesen.

Inwieweit der Verlust der Therapiekontrolle durch Uringlukose, weil wir erheblich Glukose in den Tubulus und damit in den Endurin befördern, hinderlich ist, mag man diskutieren, aber ich überlasse das eher den Klinikern. Es ist mit Sicherheit nicht mehr modernstes Therapieschema, über den Urinstix die Patienten zu steuern, aber vielleicht gibt es die eine oder andere ländliche Gegend, wo das durchaus noch gemacht wird.

Kommen wir zu den Nebeneffekten, hier den positiven Nebeneffekten. Da ist ohne Zweifel anzumerken, dass es zu einer leichten Gewichtsreduktion und zu einer leichten Blutdruckreduktion kommt. Das ist von der allgemeinen Betrachtungsweise durchaus begrüßenswert. Aber man muss das natürlich im Gesamtkontext des Nebenwirkungsrisikos sehen. Da hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft durchaus die Bedenken, die wir hier gerade in den ersten Minuten diskutiert haben, und sieht die durchaus als klinisch relevant an.

Ich denke, man muss unbedingt einen weiteren Fokus legen. Das ist die Glukose im Tubulussystem. Jahrzehntelang hat die Nephrologie und die Nephropharmakologie darum gerungen, bei diabetischen Patienten die Glukose als anerkannt und bekannt toxisches Agens aus dem Tubulus herauszubekommen, also am besten nicht in die Niere hineinkommen zu lassen. Jetzt haben wir ein Medikament, das zwar im S1-Segment – das ist der erste Abschnitt des proximalen Tubulus – die Glukosebelastung der Zellen reduziert, aber in den nachfolgenden Abschnitten extrem erhöht. Ich persönliche warne vor dem Anstieg von diabetischen Nephropathien. Das Problem an den diabetischen Nephropathien ist, dass die tatsächlich eine lange Vorlaufzeit haben. Wir reden von 7 bis 9, in manchen Fällen vielleicht 12 Jahren ab Anfang der Erkrankung. Dementsprechend sind natürlich alle Betrachtungen, ob Sie jetzt 7.000 oder 13.000 Patienten betrachten, mit dem großen Fehler behaftet, dass sie zu kurz sind.

Um abzuschließen: Wir sehen gegenüber anderen Verfahren und Substanzen, die wir hier verhandelt haben, gewisse Vorteile in der Methodik der klinischen Prüfung, insbesondere der direkt vergleichenden Studie. Wir warnen aber erheblich vor dem Nebenwirkungspotenzial, das aus unserer Sicht, aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht final abzuschätzen ist. Wir sind sehr erfreut, dass wir hier einmal einen Fall haben, dass eine Studie mit klinisch relevanten Outcome-Variablen zeitnah zu den Zulassungsstudien begonnen wurde. Das heißt, nächstes Jahr, im Verlauf des Jahres 2015, wissen wir dann vielleicht schon ein bisschen mehr. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Ich würde vorschlagen, dass jetzt Herr Lack seine Frage stellt, weil sie in diesen Kontext passt.

Herr Lack: Ich habe eine Frage noch einmal zu den SUEs. In der direkt vergleichenden Studie 1245.28 gab es dieses statistisch signifikante schlechtere Ergebnis für Empagliflozin. Welche SUEs waren es denn, die zu diesem statistisch signifikant schlechteren Ergebnis ursächlich beigetragen haben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Broedl, bitte.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Ich würde die Frage gerne beantworten. Wir haben, nachdem wir diese kleinen Unterschiede natürlich auch gesehen haben, jeden einzelnen Fall angesehen. Dann stellen Sie fest – das ist auch das, was wir in unserem Studienreport beschreiben –: Die allermeisten Nebenwirkungen, die gemeldet wurden, sind Einzelfälle. Sie sehen kein großes Pattern. Das tritt in verschiedenen Organklassen auf. Auch wenn Sie es bündeln, sehen Sie hier überwiegend Einzelfälle. Das ist der Grund, ohne dass ich Herrn Pfarr die Show stehlen will, warum wir immer wieder darauf zurückkommen, dass Sie, um seltene Nebenwirkungen oder eine Einzelproblematik beurteilen zu können, besser beraten sind, auf den großen Pool zurückzugehen, der präspezifiziert aufgesetzt wurde, als auf die Einzelstudie. Aber um Ihre Frage konkret zu beantworten: in überwiegenden Fällen Einzelfalldiagnosen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Hier geht es nicht um die Show des Einzelnen, sondern um die Gesamtperformance. – Bitte schön, Herr Pfarr.

Herr Pfarr (Boehringer): Herr Kaiser, direkt zu Ihrer Frage: Es gab nur eine Studie Head-to-Head gegen Glimepirid. Jetzt gehen wir einmal davon aus, dass wir auf dieser Studienebene die Ergebnisse einfach einmal interpretieren, wie sie sind, und lassen die übergreifenden Analysen mit den ganz vielen Daten weg. Wir haben ein Problem des multiplen Testens. Das heißt, es gibt verschiedene Parameter, die werden in einer Studie getestet, und die Wahrscheinlichkeit einer Fehlaussage, weil im Kontext von AMNOG nicht adjustiert wird, ist relativ hoch, konkret in der Größenordnung von 30 Prozent. Das heißt, selbst wenn kein Unterschied vorliegt, besteht die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlaussage bei unseren Endpunkten, Größenordnung sieben, von circa 30 Prozent.

Jetzt drehen wir das Ganze einmal um. Wir hätten als Firma einen positiven Claim, basierend auf der Datenlage, wie er jetzt SUE-mäßig gegen uns besteht. Was würde das IQWiG machen, was würden Zulassungsbehörden machen, was macht man normalerweise als Sensitivitätsanalyse? Man schaut nach, wie stabil dieses Ergebnis ist. Das haben wir jetzt auch einmal gemacht. Wir haben nachgesehen und haben abgeleitet, mit zwei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen weniger unter Empagliflozin und zwei mehr unter Glimepirid, oder umgekehrt, wir lassen einmal die Empagliflozinergebnisse stehen und nehmen vier Patienten mit SUE zusätzlich in die Glimepiridgruppe. Dann hätten wir kein stabiles Ergebnis mehr, es wäre nicht mehr signifikant. Also entscheiden letztendlich vier Fälle darüber, ob wir uns hier über die Signifikanz unterhalten müssen oder nicht.

Diese vier Fälle möchte ich jetzt in den Kontext aller unter 25 mg Empagliflozin berichteten SUEs stellen. Da haben wir 573 Patienten mit SUEs. Vier im Vergleich zu 573 entspricht 0,7 Prozent der SUE-Fälle in den übergreifenden Analysen. In den übergreifenden Analysen hatten wir keinen negativen Trend, egal in welcher Population, egal auch welche UE-Definition wir anwenden. Wir sagen jetzt, die statistische Signifikanz der Einzelstudie 1245.28 hängt letztendlich von vier Patienten ab, 0,7 Prozent der insgesamt unter 25 mg Empagliflozin aufgetretenen SUE-Fälle. Nur um den Kontext zu sehen: Overall: kein Effekt. Vier Patienten deuten auf einen Effekt hin, der aus unserer Sicht zufallsbedingt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, wir brauchen das an dieser Stelle nicht in extenso zu vertiefen, weil es für die finale Bewertung nicht die entscheidende Rolle spielt. – Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG, DGIM): Ich möchte an die Ausführungen von Professor Mühlbauer von der AkdÄ anknüpfen und kurz auf die Niere eingehen. Es waren zwei Sachen vermischt worden. Die Glukosorie als Ursache einer schlechten Nierenfunktion, die man früher beobachtet hatte, war einfach immer die schlechte Diabeteseinstellung, die zu einer diabetischen Nephropathie geführt hat. Wir wissen durch Familien, bei denen ein Gendefekt eine Glukosorie macht, dass diese Menschen gesund sind, ein normales Lebensalter erreichen und keinen kranken Phänotyp haben. Wir wissen auch aus den Langzeitstudien mit anderen SGLT-2-Inhibitoren, dass wir zumindest über vier Jahre publiziert gesehen keine Abnahme der Nierenfunktion haben. Soweit wir wissen, sind wir da auf einem guten Weg.

Dann wurde kurz die Hypoglykämiedefinition kritisiert. Es war einfach die Hypoglykämiedefinition der amerikanischen Diabetesorganisation, die in den Studien genommen wurde. Ich möchte auch noch einmal daran erinnern: Wir befinden uns hier in einer frühen Nutzenbewertung. Insofern sind da HbA1c-Werte immer üblich als Endpunkte für Studien. Wir haben in unserer Stellungnahme, der Stellungnahme der DDG, in Bezug auf das Nebenwirkungspotenzial verschiedener Substanzgruppen die retrospektive Studie von Bannister aufgenommen, die doch Nachteile für die Sulfonylharnstoffe zeigt. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Mühlbauer wollte direkt dazu etwas sagen.

Herr Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte ganz kurz erwidern. Ich stimme Herrn Gallwitz zu. Es gibt tatsächlich diese Beobachtungen an SGLT-2-minderexprimierenden Familien. Das sind aber keine Diabetiker, das kann man nicht miteinander verwechseln. Dass die Glukose im Tubulus oder in der Niere ein schädliches Agens ist, da wird, glaube ich, keiner der hier anwesenden mindestens forschenden Kollegen widersprechen. Es wird diskutiert, wie groß die Rolle ist. Es werden Entzündungsparameter induziert und, und, und. Darüber gibt es eine ganze Forschungsrichtung. Auf jeden Fall ist Glukose im Tubulus kein gesundes Agens. Das hat aber nichts mit den SGLT-2-Familien zu tun.

Ich stimme weiterhin zu, dass die Datenlage durch die Langzeitbeobachtungen besser wird. Aber wie ich ausgeführt habe, sind vier Jahre für die Entwicklung einer diabetische Nephropathie zu kurz. Wir brauchen mindestens sieben Jahre. Wenn wir einen Mittelwert nehmen, brauchen wir wahrscheinlich eher zwölf Jahre, bis wir diese Frage beantwortet haben.

Ich mag abschließend daran erinnern – ich weiß nicht, wie oft ich noch das Wort ergreife –: Wir reden hier zu 95 Prozent der Zeit über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Medikamenten. Ich würde eigentlich, wenn wir über Zusatznutzen für Patienten sprechen, lieber über den Nutzen, den wir mit dieser Arzneimitteltherapie den Patienten vermitteln, sprechen. Das Ziel der Therapie ist nicht die Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Medikamente, sondern die Verbesserung des Outcomes, und darüber wissen wir von dieser Substanz zum gegenwärtigen Zeitpunkt nichts.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Wir hatten das sehr wohl zur Kenntnis genommen, und selbst wenn wir es nicht getan hätten, so wäre im Wortprotokoll zu finden, dass Sie sagen, dass es zuvörderst auf den Zusatznutzen ankommt, der aber mit möglicherweise gegebenen unerwünschten Ereignissen natürlich in eine Beziehung gesetzt werden muss. Die unerwünschten Ereignisse sind umso bedeutender, je ungewisser der Zusatznutzen ist. Vor diesem Hintergrund sehe ich die Diskussion hier durchaus als ziel-

führend an, vor allen Dingen auch deshalb, weil ich für mich heute etwas Neues gelernt habe: Die mit den SGLT-2-Familien zusammenhängenden Probleme waren mir bisher nicht bekannt. – Jetzt gehen wir weiter. Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Wir haben ein Sammelsurium an Themen, die noch offen sind. Ich versuche, ein paar aufzugreifen. Das Erste ist die Frage des indirekten Vergleichs und wie weit der Studienpool vollständig ist oder nicht vollständig ist. Wir haben im Dossier eine Studie begründet ausgeschlossen, weil die Laufzeit der primären Studie zu kurz war und wir einen Patientenselektionseffekt in der Extensionsstudie nicht hundertprozentig ausschließen konnten. Wir haben jetzt dennoch für die Stellungnahme die Analyse noch einmal durchgeführt und mit der Stellungnahme eingereicht, sodass wir an dieser Stelle sagen: Der Studienpool ist vollständig und kann zur Bewertung herangezogen werden.

Ein anderes Thema, das noch offen war, war die Frage, welche Relevanz Blutdruck und Gewicht haben. Die absoluten Werte einzuschätzen, ist nicht immer so einfach. Deswegen haben wir an dieser Stelle im Dossier auch noch einmal Responderanalysen durchgeführt, bei denen wir die Therapiezielvorgaben aus der Nationalen Versorgungsleitlinie, aus nationalen Leitlinien genommen haben und geschaut haben, wie viele Patienten denn diese Zielwerte erreichen, um auch noch einmal die klinische Relevanz an dieser Stelle darzulegen. Da konnten wir zeigen, dass wir statistisch signifikante Vorteile sehen.

Thema war noch die Therapieempfehlung. War der Nüchternplasmaglukosewert zu hart eingestellt, ja oder nein? Ich kann an dieser Stelle zum einen wiederholen, dass er im mittleren Bereich von Leitlinienempfehlungen liegt. Zum Zweiten, wenn wir uns unsere Studiendaten noch einmal ansehen, sehen wir, dass knapp 40 Prozent der Patienten am Ende der Titrationsphase auf der höchsten Glimepiriddosis eingestellt waren, obwohl bei 75 Prozent der Patienten der Zielnüchternblutzucker noch nicht erreicht worden ist. Das spricht hier eher dafür, dass in der Studie sehr konservativ und schon individuelle Bedürfnisse berücksichtigend vorgegangen worden ist.

Ansonsten ist noch das Thema Nieren- und Blasenkarzinom offen, das Sie ganz am Anfang angesprochen haben, Herr Hecken, ebenso das Thema Nierensicherheit, das zuletzt in der Diskussion aufkam, und das Thema Harnwegseffekte. Zu allen drei Punkten würden Herrn Broedl und ergänzend Herr Woerle Stellung beziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde ihnen anheimstellen, ob Sie es sofort beantworten oder ob wir es am Schluss machen. Zunächst eine Wortmeldung von Herrn Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte zu den Ausführungen von Professor Mühlbauer ergänzen, der doch mit Blick auf die Vergleichsstudie Glimepirid hier verschiedene, wie wir ebenso finden, positive Signale sieht, niedrigere Hypoglykämienrate. wir haben sehr viel über mögliche andere Nebenwirkungen gesprochen. Hier ist es eine Studie, die klar über den Verlauf zeigt – wir haben uns die Grafik gerade noch einmal angeschaut –, dass der Endpunkt, niedrigere Hypoglykämieraten zu haben, unter Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid erreicht wurde. Ich wollte noch auf den Aspekt Einzelfallbeobachtungen hinweisen. Die laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie ist eine Sicherheitsstudie. Wir wissen, dass, auch wenn im Verlauf einer Studie sich mögliche Signale mit Blick auf Nebenwirkungen abzeichneten, hier auch interveniert würde. Das heißt – das haben wir in anderen Studien auch erlebt –, dass ein partielles Unblinding erfolgt, so-

dass wir hier mit dem Verlauf und dem nahen Ende im nächsten Jahr bisher keine Hinweise haben, dass aus einzelnen Fällen, wie auch Herr Broedl ausgeführt hat, sich ein Rückschluss auf ein Nebenwirkungsprofil in einem stärkeren Ausmaß ziehen lässt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schnell. – Herr Woerle, bitte.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Zur Nierensicherheit möchte ich zwei Dinge anmerken. Wir haben eine dedizierte Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, GFR < 60 und < 30 durchgeführt. Die Studie ist im *Lancet* publiziert. Sie zeigt a), dass die glomeruläre Filtrationsrate über den Behandlungszeitraum von einem Jahr sich nicht verschlechtert. Wir zeigen b) in der Studie, dass die Rate der Albuminexkretion, also Makroalbuminorie – das ist ein allgemein anerkannter Marker der potentiellen diabetischen Nephropathie –, sich verbessert, mit Sicherheit aber nicht verschlechtert. – Das ist der eine Punkt, den ich gerne anmerken möchte.

Für die SGLT-2-Inhibitoren gab es viele Diskussionen um Tumoren in der Blase etc. Ich möchte da noch einmal ganz explizit betonen, dass in unserem Entwicklungsprogramm keinerlei Imbalance für Tumoren im ableitenden Harnsystem zu verzeichnen ist.

Ein dritter Punkt. Ich verstehe in der Diskussion eines nicht. In der Glimepirid-Studie wurde nahezu wortwörtlich die Fachinformation übersetzt und als Anleitung den Ärzten an die Hand gegeben. Nicht wir haben titriert, sondern der Studienarzt hat titriert und entsprechend der Anleitung wie in der Fachinformation abgeleitet. Als Vorbereitung hierfür haben wir extra noch einmal Subanalysen durchgeführt. Da zeigt sich, dass die Hypoglykämien, die am Anfang der Studie in der Tat am ausgeprägtesten sind, auf den Dosierungen 1 mg und 2 mg auftreten. Es ist also nicht so, dass innerhalb von zwei Wochen oder von vier Wochen auf 4 mg hochtitriert wurde, ohne Rücksicht auf Patienten, sondern es wurde, wie es sich gehört, mit niedrigsten Dosierungen angefangen, und trotz der niedrigen Dosierungen wurden diese deutlich überhöhten Hypoglykämien gesehen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broedl, bitte.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Ich darf noch ergänzen. Herr Woerle hat es zum Teil schon erwähnt. Sie hatten explizit die Frage nach Nieren- und Blasenzellkarzinom gestellt. Wie einige von Ihnen wissen, durften und mussten wir bei der FDA unser Dossier im Frühjahr dieses Jahres nachreichen. Wir haben uns diese Fälle explizit noch einmal angesehen. Ich kann Ihnen ganz klar versichern – die Daten liegen hier, wir können sie mit Ihnen teilen –: Es besteht keine Imbalance bezüglich der Tumoren der ableitenden Harnwege.

Zweitens: Zur Nierenfunktion und ganz kurz zu dem, was Herr Mühlbauer gesagt hat. Wir alle wissen, dass im Rahmen des Älterwerdens die Nierenfunktion abnimmt, 2 ml/min pro Jahr. Genau das ist das, was wir unter Glimepirid in der direkten Vergleichsstudie nach zwei Jahren sehen. Wenn Sie allerdings den Graphen für Empagliflozin anschauen, sehen Sie eine absolute Stabilisierung der Nierenfunktion. Ich darf das Ganze noch auf die Spitze treiben. Wir haben unsere Nierensicherheitsstudie in diesem Jahr im *Lancet* publiziert, begleitend mit einer Physiologiestudie, die den Wirkmechanismus von Empagliflozin beschreibt. Es liegt uns alles vor. Wenn das Interesse besteht, teilen wir es gerne mit Ihnen. Diese beiden Publikationen haben ein *Lancet*-Editorial bewirkt, das Herr Mühlbauer kommentiert, ob die Kombination von SGLT-2 mit ACE, die komplementäre Wirkmechanismen haben, nicht so-

gar die Therapie der Zukunft für die diabetische Nephropathie sein darf. Das ist spekulativ. Die Outcome-Studie wird uns mehr zeigen. Aber ich will nur betonen, dass es auch diametral andere Ansichten gibt.

Zu guter Letzt: Sie hatten Harnwegsinfektionen angesprochen. Hier kann ich betonen, dass, basierend auf dem 13.000-Mann-Studienprogramm, typischerweise nur einmalig die Harnwegsinfektion aufgetreten ist, typischerweise mild. Wenn Sie Therapieabbrüche Placebo vs. Empagliflozin für Harnwegsinfektionen anschauen: keinerlei Unterschied. Wenn Sie schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen Placebo vs. Empagliflozin anschauen: keinerlei Unterschied. Wenn Sie Pyelonephritiden, also die Nierenbeckenentzündung, oder Urosepsis anschauen: keinerlei Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte nicht spontan die *Lancet*-Publikation oder das Editorial oder die sich notwendigerweise daran anschließende fachliche Diskussion auf diversen Kongressen vorwegnehmen, aber Herr Professor Mühlbauer hatte sich an dieser Stelle gemeldet, um hier auch den wissenschaftlichen Diskurs mit Blick auf die heranwachsende akademische Jugend voranzubringen. Vielleicht ganz kurz dazu, Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das geht wirklich ganz kurz. Ich möchte kurz auf das *Lancet*-Editorial eingehen. Das ist, wie Sie gesagt haben, spekulativ. Es bezieht sich nämlich auf tierexperimentelle Daten an extrem speziell genetisch veränderten Mäusen. Das sind sehr spezialisierte Mäuse. Das Labor und der Laborleiter sind mir gut bekannt. Es ist ein ehemaliger Kollege in Amerika. Dementsprechend ist das noch viel Fantasie. Aber ich habe es auch erwähnt, im S1-Segment sehen wir tatsächlich ein paar Verbesserungen. Wir wissen nicht, was die Glukose hinterher macht. Da die Nierensituation nicht ganz so unkompliziert seitens der Zulassungsbehörden gesehen wird, seitens der EMA respektive CHMP, möchte ich noch einmal betonen, dass die Substanz < 60 ml GFR, sprich: bei einer nur mäßig eingeschränkten Nierenfunktion, gar nicht gegeben werden soll. Das ist der derzeitige Zulassungsstatus vom Sicherheitskomitee in der EMA. Dementsprechend glaube ich nicht, dass wir das mit der Nierenfunktion so ganz unter den Teppich kehren können. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir sind zwar schwer im Zeitverzug, aber der Jubilar nimmt rege am Zeitgeschehen teil. Können Sie mir einmal erklären, was „spezialisierte Mäuse“ sind?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, das sind nicht normale Mäuse, sondern das sind Mäuse, die sind genetisch entweder durch Kreuzung oder auch durch aktive genetische Veränderungen, Knockout, Knockin, und wie die Mäuse alle heißen, verändert. Teilweise sind sie prädisponiert und erreichen irgendwie das Fünf- bis Zehnfache ihres normalen Körpergewichts, haben sehr spezialisierte Nierenfunktionen, entwickeln einen Spontandiabetes, entwickeln einen Diabetes nur, wenn sie mit Glukose behandelt werden, und, und, und.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich kann es mir vorstellen. Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Eigentlich wollte ich eine Frage zur Einstiegsdosierung stellen. Die werde ich auch noch stellen, aber ich muss ganz kurz etwas zu dem Vortrag zu den SUEs

fragen. Ich wollte es nicht so stehen lassen. Herr Pfarr, Sie haben da sehr viel herumgerechnet, wie viele Ereignisse mehr oder weniger dann den signifikanten Nachteil, den wir hier sehen, bei einer großen Patientengruppe unter das Signifikanzniveau drücken würden. Zum einen würde ich mich dagegen verwehren, zu sagen, dass das Einzelfälle sind, was hier auch anklang, denn es geht um Patienten, die dieses Ereignis haben. Es liegt in der Natur der Sache, dass das so erfasst wird. Bei dieser Argumentation hat sich mir die Frage aufgedrängt, warum wir solche Studien machen. Bei dieser großen Patientenzahl mit in jedem Arm fast 800 Patienten sehen wir einen signifikanten Unterschied. Wenn wir sagen, mit ein paar Patienten mehr oder weniger wäre es nicht mehr signifikant, insofern beachten wir das nicht, können wir immer irgendwo eine Grenze finden, bei der man sagt, es ist signifikant oder nicht. Dann ist es einer mehr oder weniger, der den Unterschied macht. Da stellt man die ganze Systematik infrage. Dann bräuchte man diese Sachen nicht mehr zu machen. – Dies einfach als Anmerkung. Sie können gerne etwas dazu sagen.

Die Frage bezieht sich auf die Einstiegsdosierung 25 mg vs. 10 mg. Sie haben nun durchaus Studien, in der Sie die 10-mg-Dosierung als Arm haben mitlaufen lassen. Trotzdem kam die Zulassung für die Firma relativ überraschend. Sie hatten ursprünglich eine Zulassung für 25 mg. – Herr Woerle, Sie schütteln den Kopf. Es ist nicht richtig, gut. Es war einfach meine Frage, ab welchem Zeitpunkt dieser Arm in den Studien als Standardarm mitgelaufen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für die Frage, Frau Müller. – Herr Woerle.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Ich will die Fragen, die noch offen stehen, der Reihenfolge nach beantworten. Ganz kurz zur GFR. Der Cutoff von 60 ist nicht primär aus Bedenken der Sicherheit der Patienten gewählt worden, sondern primär aus Bedenken der Wirksamkeit. Aufgrund des Mechanismus der Filtration von Glukose über den Urin ist die Wirksamkeit der SGLT-2-Inhibitoren bei einer Nierenfunktion von < 60 ml GFR reduziert, und deswegen empfiehlt man, es darunter nicht weiter zu geben.

Zum *Lancet*-Editorial. Herr Mühlbauer, ich würde Sie bitten, die Literatur des Editorials zu lesen. Da finden Sie auf Literaturstelle 7 einer Arbeit von Cherney et al. mit Patienten mit Typ-1-Diabetes, wo beschrieben wird, dass der glomeruläre Filtrationsdruck reduziert wird. An Referenzstelle 9 finden Sie eine Arbeit von Barnett et al. zu Patienten mit Typ-2-Diabetes. Dies nur als Anmerkung.

Zu der Frage Einstiegsdosierung und welche Dosen wir getestet haben. Kurz einen historischen Exkurs. Ich bin der Therapiegebietsleiter. Ich hab diese Substanz von der First-in-Man-Studie bis jetzt über die letzten acht Jahre begleiten dürfen. In der Phase II haben wir die Dosis-Wirkung-Beziehung etabliert und haben gesehen, dass wir aus unserer Sicht mit 4-Wochen-Studien ein ideales Dosis-Wirkung-Prinzip haben. Deswegen haben wir die 25 mg als die primäre Dosierung vorgestellt. In der weiteren Interaktion oder auch Diskussion haben wir aber gesehen, dass auch die 10 mg eine durchaus wirksame Dosierung sind. Deswegen haben wir für die Phase III für nahezu alle Studien einschließlich der kardiovaskulären Outcome-Studie beide Dosierungen, also 10 mg und 25 mg, gewählt. In der Head-to-Head-Studie versus Sulfonylharnstoff haben wir, weil wir gesagt haben, dass das unserer Meinung nach die voll wirksame Dosis ist, nur die 25 mg getestet. In der Interaktion mit Behörden wurde dann die Frage gestellt: Warum wollen Sie nur die 25 mg registrieren, 10 mg ist doch eine ebenso wirksame Dosierung? In dieser Interaktion mit den Behörden hat man sich dann darauf geeinigt, dass man die 10-mg-Dosierung, da sie voll wirksam ist, für alle Patienten

empfehlen kann, und wenn es notwendig ist, kann man die Dosis auf 25 mg anpassen. – Beantwortet das Ihre Fragen?

Frau Dr. Chr. Müller: Nicht ganz, weil mir immer noch nicht ganz klar geworden ist, warum gerade in der direkt vergleichenden Studie diese niedrige Dosierung verwendet wurde, weil sich scheinbar doch sehr früh abgezeichnet hat, dass die 10-mg-Dosierung ebenfalls eine wirksame Dosierung ist und auch potentielle Nebenwirkungen hat.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Wir sind der festen Überzeugung, beide Dosierungen sind wirksam. Der Unterschied in der HbA1c-Absenkung zwischen 10 mg und 25 mg, wenn man sich alle Studien anschaut, liegt im Bereich von 0,06 bis 0,1 Prozent HbA1c. Das ist eine relativ flache Dosis-Wirkung-Kurve, ganz klar.

Eines möchte ich nicht gerne im Raum stehen lassen. Wir schauen jeden einzelnen Patienten an. Ich habe es vorhin angemerkt. Wenn wir ein Serious Adverse Event sehen, also ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, dann wird jede Fallakte von uns angeschaut, weil wir uns natürlich um jeden Patienten prinzipiell sorgen. Der Punkt, der, glaube ich, von der Methodik gemacht werden wollte, ist, dass es durch Zufalls-Findings zwei Events hier oder da mehr oder weniger gibt. Wichtig ist, wenn Sie sich die Adverse Events in der Studie anschauen: vergleichbar. Adverse Events Leading to Discontinuation, also Studienabbrüche: vergleichbar. Aus irgendeinem Grund haben wir in der einen Studie eine Imbalance für Serious Adverse Events, die wollen wir auch gar nicht wegdiskutieren. Wir haben – um das noch einmal zu sagen – in Organklassen geschaut, also Nebenwirkungen Herz-Kreislauf, Nebenwirkungen Niere, Nebenwirkungen Haut etc. Wir sahen keinen Pattern, dass man sagt, eine bestimmte Nebenwirkung ist auf Empagliflozin immer häufiger aufgetreten. Das Fehlen des Petterns zusammen mit den Adverse Events ohne Leading to Discontinuation etc. ließ sich nicht nachvollziehen und ließ uns letztendlich zur Schlussfolgerung kommen, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu dieser Thematik zwei Anmerkungen. Ich komme zu dem letzten Punkt, den Sie gemacht haben. Sie haben in Ihrer Stellungnahme zu der Wertung eines spezifischen unerwünschten Ereignisses darauf hingewiesen, dass es eine Doppelzählung gibt, also eine Zählung im Sinne von Auswertung auf Basis der Organklasse und dann Auswertung auf Basis der einzelnen Terms. Das ist sicherlich eine berechtigte Anmerkung. Wir haben das auch entsprechend dargestellt. Man muss dann halt schauen, wie man diese Auswertung macht. Man darf diese Dinge sicherlich nicht einfach zusammenzählen. Meine Frage ist: Haben Sie Analysen zu den unerwünschten Ereignissen, wo Sie das, was Sie separat erhoben haben und bei dem Sie sagen, Doppelzählungen machen da sicherlich keinen Sinn, ohne Hypoglykämien vorgelegt? Bei den unerwünschten Ereignissen in Ihrer direkt vergleichenden Studie sehen Sie eine Vielzahl der dort registrierten unerwünschten Ereignisse auf Basis von Hypoglykämien in der Glimepiridgruppe, was auch nicht anders zu erwarten war, wenn Sie die Hypoglykämien so sehen. Gibt es Analysen, bei denen Sie das herausgerechnet haben, um abschätzen zu können, welche unerwünschten Ereignisse eigentlich ohne diese Hypoglykämien aufgetreten sind? – Das wäre die erste Frage.

Dann möchte ich Ihnen etwas aus einer vergangenen Bewertung vorlesen: nicht fataler Myokardinfarkt oder nicht fataler Schlaganfall, erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit,

Hinweis. Das ist ein Zitat von Ihnen, in einer Situation, wo Sie auf Basis von unerwünschten Ereignissen, die Sie zu Linagliptin erhoben haben, mit einem Unterschied von 9 versus 21 Patienten hier einen erheblichen Zusatznutzen noch nicht einmal mit einem Anhaltspunkt, sondern mit einem Hinweis sehen. Da haben Sie keine dezidierte statistische Diskussion geführt, ob Sie irgendwelche Probleme mit multiplem Testen oder sonstigen Dingen haben. Also, man muss schon aufpassen, ob die Argumente, die man hier anführt, erstens wirklich sachgerecht sind und ob sie zweitens nicht auf einen selbst zurückfallen, wenn man sie wirklich vollständig und konsistent beachtet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Pfarr, bitte

Herr Pfarr (Boehringer): Zu Ihrer Frage, ob wir auch die Hypoglykämien herausgerechnet haben: Nein, das haben wir nicht. Es gibt bei der Safety-Analyse ein gewisses Standardverfahren. Es gibt die MedDRA Points to Consider, nach denen auch wir auswerten. Das heißt, wir haben auf SOC-Ebene analysiert, wir haben die SOCs, wie Herr Woerle gesagt hat, auch interpretiert. Es gibt bei den SOC-Analysen zwangsläufig auch Zufallsbefunde. Es gibt die von Ihnen angeführten Analysen mit overall einem negativen Trend. Wir argumentieren mit Doppelzählung. Es bleibt nichts übrig. Wir haben aber auch positive Trends, die wir keinesfalls in den Vordergrund stellen oder überinterpretieren. Wir haben – nur als Beispiel – scheinbar eine signifikante Überlegenheit bei der SOC „Vascular disorders“, wir haben eine signifikante Überlegenheit bei der SOC „Investigations“, wir haben aber diese scheinbare Überlegenheit auch nicht in den Vordergrund gestellt. Wir gehen davon aus, dass, wenn wir uns das Gesamtprofil ansehen, das Profil innerhalb der einzelnen SOCs und das Profil bei den isoliert dargestellten AEs of Special Interest, also der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, wir mit dieser Analyse, wie sie auch in der 1245.28-Studie durchgeführt wurde, die unerwünschten Ereignisse ausreichend adressieren.

Noch einmal: Generell sind wir der Meinung, dass die vorher mit den Behörden abgestimmte übergreifende Analyse doch die Richtung vorgibt. Wir haben das Problem, dass wir scheinbar gegen SU, gegen Glimeperid, einen negativen Trend haben. Wir haben keinen Hinweis auf einen negativen Trend gegen Placebo. Das würde jetzt implizieren, SU sind positiv. Jetzt haben Sie, Herr Kaiser, die Studie von Linagliptin angeführt. Da möchte ich noch einmal die Daten nennen. Hier hatten wir einen Effekt scheinbar von 1,2 relativem Risiko zugunsten von Linagliptin bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Bei unseren direkt vergleichenden Studien zu Linagliptin haben wir keinen Effekt. Wir haben auch eine Studie in der Monotherapie mit über 200 Patienten pro Gruppe gegen Sitagliptin durchgeführt. Auch da gibt es keinen Trend, dass die Daten für Empagliflozin bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse schlechter sein sollten. Wir gehen also aufgrund dieser Overall-Datenlage, des integrierten Summary of Safety als auch der Einzelstudien – ich habe die drei aufgeführt – davon aus, dass sich unsere Schlussfolgerung, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt, bestätigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es hierzu noch weitere Frage von der Patientenvertretung, von den Bänken? – Das sehe ich nicht. Gibt es noch das Bedürfnis von weiteren Stellungnehmern, sich ergänzend zu äußern? Sonst würde ich dem pU die Gelegenheit geben, das, was aus seiner Sicht jetzt noch anzumerken ist, zusammenfassend darzustellen, denn wir drehen uns langsam im Kreis. Das können wir bis 16 Uhr oder 17 Uhr machen. Ich will den Weihnachtsbaum erst morgen kaufen. Aber wir haben heute noch eine

weitere Diabetes-Anhörung. Daher würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenfassend das vorzutragen, was noch zu sagen ist. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Woerle.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Es ist mir nur ein persönliches Anliegen, weil ich es so nicht im Raum stehen lassen möchte, was Sie erwähnt haben, Herr Kaiser: Da handelt es sich um Events einer einzelnen Organklasse. Meine Argumentation hier ist ganz klar, dass wir hier keinen Pattern von Adverse Events über verschiedenste Organklassen hinweg sehen. Das, denke ich, muss man einfach differenzieren.

Das Zweite haben wir auch damals gesagt. Es ist eine explorative Analyse. Wir befinden uns hier in einer frühen Nutzenbewertung. Ich denke, in dieser Phase der frühen Nutzenbewertung – Blutdruckabsenkung, HbA1c-Absenkung bei gleichzeitiger deutlicher Zunahme an Hypoglykämien – unterstützt das eigentlich unsere Schlussfolgerung sehr. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Hecken, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Eingestiegen bin ich mit drei Thesen, dass die vorliegende Evidenz den methodischen inhaltlichen Anforderungen des AMNOG vollumfänglich entspricht, dass Empagliflozin ein sicherer und verträglicher Wirkstoff ist und dass Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine klinisch relevante Vermeidung von Hypoglykämien, die Gewichtsreduktion sowie durch eine Senkung des Blutdrucks zeigt. Ich denke, den patientenrelevanten Zusatznutzen, den man hier sieht, sollte man noch einmal betonen, weil die Diskussion zuvor sehr stark um das Thema Sicherheit ging. Auch bei dem Thema Sicherheit sind wir der Ansicht, dass die vorliegenden Daten ausreichend sind, um die Sicherheit angemessen zu beurteilen, und dass dies die Daten auch zeigen.

Wir denken, dass die vorgelegten Daten den Zulassungsstatus von Empagliflozin widerspiegeln und dass die Studien, sei es in den indirekten Vergleichen untereinander oder auch bei den indirekten Vergleichen zu dem direkten Vergleich, konsistente Ergebnisse zeigen und dass dies alles eine ausreichende Datenbasis für die Nutzenbewertung darstellt.

Wir sind vom positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr überzeugt und sehen auch, dass dies andere Behörden ähnlich schon bestätigt haben. Wir können beispielsweise sagen, dass das NICE Anfang Januar eine positive Empfehlung veröffentlichen wird, dass das SMC auch schon eine Empfehlung für Empagliflozin ausgesprochen hat.

Bereits im Jahr 2015 werden auch die Endpunktdaten vorliegen. Ich denke, das ist ein ganz wichtiger Punkt, weil damit sehr wichtige Daten vorliegen werden, die bei vielen Fragen, die diskutiert worden sind, weiter Licht ins Dunkle oder vermeintlich Dunkle bringen und die Datenbasis weiter verstärken. Ich will damit noch einmal betonen, dass es ein ganz großes Commitment der Firma gewesen ist, diese Endpunktstudien bereits vor der Zulassung zu starten. Wir sind von der Sicherheit und von der Substanz vollstens überzeugt

Wir können nur noch einmal sagen: Die Datenbasis ist hochwertig. Wir sehen einen Zusatznutzen. Wir wünschen uns, dass dies in der weiteren Diskussion entsprechend zur Sprache kommt.

Zum Abschluss möchte ich sagen: Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Kurz vor Weihnachten typisch wünsche ich Ihren Familien und Ihnen allen ein gesegnetes Weihnachtsfest und einen guten Start ins neue Jahr. Ich denke, es war ein anstrengendes Jahr für uns alle, und wir haben uns die ruhigere Phase jetzt mehr als redlich verdient. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was wir hier diskutiert haben. Auch Ihnen selbstverständlich Danke – wir haben uns in diesem Jahr mehrfach gesehen, wir werden uns im nächsten Jahr häufiger begegnen – für das Miteinander, das naturgemäß nicht immer in einhellige Resultate eingemeindet ist, aber doch immer vernünftig in der Sache war. Wir wünschen Ihnen auch ruhige Festtage und alles Gute. Wir bekommen am 23. noch zwei Dossiers zur Vorprüfung, das ist dann ganz hübsch, da wir einer gesetzlichen Frist unterliegen und das dann binnen zehn Werktagen abgearbeitet werden muss. Leider sind der Heilige Abend und Silvester nach der juristischen Definition ein Werktag. Das tut uns furchtbar leid. Wir werden auf eine Änderung der entsprechenden gesetzlichen Regelung hinwirken. Danke, dass Sie da waren, und einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 12.47 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach

§ 35a SGB V

Vorgang: 2014-08-15-D-123 Empagliflozin

Stand: September 2014

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Empagliflozin **zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	**In Kombination mit anderen Antidiabetika** Sulfonylharnstoffe (SH) Metformin Gliptine Nateglinid Inkretinmimetika Acarbose Insulin SGLT-2-Inhibitoren
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*nicht angezeigt*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: o Linagliptin vom 21.Februar 2013 sowie Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013 o Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Empagliflozin **zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	o Dapagliflozin vom 6. Juni 2013 o Lixisenatid vom 5. September 2013 o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 o Saxagliptin vom 1. Oktober 2013 o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 o Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014 o Canagliflozin vom 4. September 2014 o Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 - Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga - AM-RL, Anlage III - Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2 - Festbetrag Metformin, Stufe 1 - Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.

Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.						
Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)							
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Sitagliptin A10BH01 z. B. Januvia®/Janumet®	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	**Metformin**, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonylharnstoff**, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonylharnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidindion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®/ Komboglyze®	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	**Metformin**, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem **Sulfonylharnstoff** bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht	**Thiazolidindion** bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blut-	**Insulin** (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrol-		**Insulin** (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

			ausreichend kontrolliert.	zucker nicht ausreichend kontrolliert.	liert.		
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon®		Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.					
Liraglutid A10BX07 Victoza®		Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.					
Glinide							
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.					

Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*
Alpha-Glukosidaseinhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen)..
Canagliflozin A10BX11 Invokana®/ Vokanamet®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Kombinationstherapie

	Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche 593

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 593

Systematische Recherche: 594

IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse 596

Cochrane Reviews 607

Systematische Reviews 617

Leitlinien 640

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 657

Indikation für die Recherche bei Canagliflozin/Metformin:

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *„Diabetes Mellitus Typ 2“* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.09.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1023 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 151 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 68 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA, 2010 [18] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWIG, 2008 [36] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. → Verordnungsausschluss der Glitazone: ,,Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.‘‘
IQWIG, 2009 [37] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide Gründe: Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.
G-BA, 2010 [16,17] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“
G-BA, 2008 [12] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz 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,

Exenatide	sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.‘‘
IQWIG, 2007 [35] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. • Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) • Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. • Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [13] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
IQWIG, 2005 [34] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“

IQWIG, 2009 [38] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [11] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungs- programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	<u>Blutglukosesenkende Therapie:</u> „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen. <u>Therapieziele</u>: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie,Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsel-entgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“

G-BA, 2008 [14] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“
G-BA, 2008 [15] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versa-gen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“
G-BA, 2013 [27] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [43,51]	a) 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: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend

	eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [44,52]	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2011 [20] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin	Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.

Siehe auch: IQWIG, 2011 [39]	
G-BA, 2013 [21] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin Siehe auch: IQWIG, 2012 [41]	(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
IQWIG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [40]	Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.
G-BA, 2013 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber**

Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [46]	**Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [29] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]	a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*

Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [22] IQWiG, 2013 [48]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	(neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [49]	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend

	senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [26] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [50]	a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,45]	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid**): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** *Ein* Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [30] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin	**Zugelassenes Anwendungsgebiet:** Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird

Siehe auch: IQWiG, 2014 [53]	- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Hemmingsen, 2013 [33] Sulphonylurea mono-therapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylureamonotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
	Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgen-eration sulphonylureas. Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardial or peripheral revascularization), Microvascu-lar outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)

Ergebnisdarstellung

First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 1.46** (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.18** (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the re-quired information size to detect or reject a 10% RRR was ac-crued

Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 2.63** (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0. 7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.36** (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	**RR 1.08** (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 0.81** (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Ouality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 0.98** (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued

Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.92** (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)	low	Results of the randomeffects model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs incretin-based control [52 weeks to 104 weeks]	**RR 1.39** (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)		d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 1.44** (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.47** (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 1.30** (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 0.97** (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite				
Intervention vs metformin	**RR 0.67** (0.48 to 0. 93)	3 (n=3018)		Non-fatal macrovascular outcomes as a composite

[6 months to 4 years]				outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required informationsize to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	**RR 0.91** (0.62 to 1. 33)	6 (n=4600)	low	
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	**RR 0.50** (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.02** (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.68** (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	**RR 1.03** (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events	**RR 0.88** (0.78 to	3 (n=510)		Trial sequential analysis

[6 to 12 months]	0.99)			showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	**RR 0.54** (0.15 to 1.97)	2 (n=423)	low	

Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.

Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.
Shyangdan, 2011 [62] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse

	events Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)
	Ergebnisdarstellung (Darstellung nur für Exanatide und Liraglutid) **Exanatide** Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial: HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02). Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001). Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5%versus -0.9%, P < 0.00001). Weight change: once weekly exenatide led to a significantlygreater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009). Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%). **Liraglutide** Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials HbA1c:. The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001)

	Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren: Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.
Swinnen, 2011 [63] Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (4 trials, n=2250) Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogene-

	ity between studies (P = 0.04, I2 = 64%). Fasting glucose Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I2 = 50%] Overall hypoglycaemia There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I^2=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I^2= 83%). Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252) Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.
Richter, 2008 [60] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen Endpunkt: Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-

	Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität Sekundäre Endpunkte: Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen): Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)
	Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials) HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) o Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. o Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. o Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. Nebenwirkungen: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen. Gewicht: o Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). o Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie): In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktionauf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin

	oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitgaliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.

Systematische Reviews

Bennett, 2011 [4] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)
	Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) **Key Question 1**. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of HbA1c), weight, or lipids?

	Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about −2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent

	than did pioglitazone, but both favorably decreased TG. **Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy) Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence. Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant. We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies. Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy. **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects) This Key Question was addressed by 107 studies. Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that

	included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? Twenty-eight studies applied to Key Question 4. We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.

	Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2010 [55] Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden) <u>HbA1c Wert</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p<0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden. Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibi-

	toren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werde, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m2; p=0.008). Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich. <u>Hypoglykämie</u> Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf. <u>Andere Nebenwirkungen</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050). Keine Unterschiede hinsichtlich des <u>Mortalitätsrisikos</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Keine Unterschiede hinsichtlich <u>kardiovaskulärer Ereignisse</u> zwischen

DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.

Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.

Monami, 2013 [56]

Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2

inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized

clinical trials

Fragestellung:

The aim of the presentmeta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.

Methodik
Population: Patienten mit DM Typ 2

Intervention: SGLT-2 inhibitors

Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors

Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen

Beobachtungsdauer >12 Wochen

Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)

Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)

Ergebnisse

HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered.

HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Differences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis.

HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus		
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin
N arms	(1)	(5)	(2)
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [−0.1; −0.1]	0.0 [−0.3; 0.3] N arms (1) (5) (1)
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [−0.1; 0.2]	−0.2 [−0.4; −0.1]*

*p < 0.05; **p < 0.001.

Effects on Other Metabolic Parameters

In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the

	only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI. Serious Adverse Events The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials
Phung, 2010 [59] Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	Fragestellung To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)
	Ergebnisdarstellung Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. o <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. o <u>Dauer > 24 Wochen</u>: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.

	Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
Van Avendonk, 2009 [64] Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie Komparator: andere oralen Antidiabetika Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.) • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen ei-

	nen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
Boussageon, 2012 [5] Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	Fragestellung The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkt: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante He terogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
Deacon, 2012 [9] Glycaemic efficacy of glucagon-	Fragestellung The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.

like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie Komparator Metformin Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen Studiendauer: 16-30 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen, 2012 [31] Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	Fragestellung: A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) *(n=k.A.)*
	Ergebnisdarstellung • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) - bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).
	Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
Hemmingsen, 2012 [32] Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	Fragestellung To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Metformin und Insulin Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)
	Ergebnisdarstellung • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (RR 2,83; 95%KI 1,17-6,86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0,60%, 95% KI: −0,89; −0,31, p<0,001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2,07;−0,47, p=0,002) und einer Insulin Dosisreduktion (MD -18,65 U/Tag, 95% KI: −22,70; −14.60,P<0,001), wenn verglichen

	wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis, 2012 [54] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	Fragestellung To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)
	Ergebnisdarstellung • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder

	Harnwegsinfektionen
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	Fragestellung This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
Zhang, 2014 [67] Head-to-head comparison of	Fragestellung In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety ofDPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy espe-

dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.	cially to metformin, in adult patients with T2DM.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)
	HbA1c change, 12 trials (n=6772) the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, p<0.0001. When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03. **Body weight, 12 trials (n=9502)** Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, p<0.0001. **Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)** MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors **total adverse events, 12 trials (n=9840)** MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), p<0.0001 favouring DPP-4-Inhibitors
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (≥4 years) to see which one is more desirable. • Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.

Zhang, 2014 [66] Combinational therapy with metformin and sodium-glucose co-transporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse	Fragestellung The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and üerforms a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET) Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET) Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)
	Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo

HbA1c

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogenity (I^2)
After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%
After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%

Body weight

duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogenity (I^2)
After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88	<0.00001	35%

After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -2.16]	<0.00001	0%

Adverse event: The prevalence of ‘at least one study-related AE’ was 13% in the control group and 18% in the treated group

Anmerkungen/Fazit der Autoren

A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.

CADTH, 2013 [7]

Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update

Siehe auch
CADTH, 2014 [6]
Erratum
Id 1464

Fragestellung
The objective of this study was to perform an update of CADTH’s original systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis of third-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the updated review were the same as in the original:

1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?

2. What is the cost-effectiveness of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?

Update zu: “Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea”

Methodik
Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy

Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU).

Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events

Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen

Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)

Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10

	RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). **Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight.** **Hb A1C**; 24 RCTs (n = 8,517). With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range –0.72% to –1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of –15% (95% credible interval [CrI], –1.49% to –0.83%) and –1.12% (95% CrI: –1.52% to –0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C. (*Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [6]*) Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than –0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from –1.12% to –1.29% and the result for bolus insulin changed from –1.02% to –1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class. **body weight;** 18 RCTs (n = 7,907). When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (–1.6 kg, 95% CrI, –2.8 to –0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, –0.7 to 6.0]). ---------- **Overall Hypoglycemia,** 28 RCT (n= 8,553); An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 4.0 mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose. The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with

	metformin and a sulfonylurea. **Severe Hypoglycemia;** 25 RCTs (n=15,111) Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance. Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59]) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]). **Long-term complications of diabetes:** There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.
	Anmerkung FBMed: • Der vorliegende Bericht beinhaltet auch eine Untersuchung der cost-effectiveness. Diese wird hier nicht dargestellt. • An error was identified in the CADTH report *Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update* published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)[2] was incorrectly entered as –0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.
Clar, 2012 [8] Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes	Fragestellung To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt) Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins,

	Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Chnage in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451)
	Ergebnisdarstellung HbA1C Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) −0.54% (95% CI −0.67% to −0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by −0.52% (95% CI −0.60% to −0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day) Weight Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapaglifozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by −1.81 kg (WMD, 95% CI −2.04 to −1.57, p<0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) Weight decreased by −3.22 kg (95% CI −3.56 to −2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by +1.44 kg (95% CI +1.09 to +1.78) in the glipizide arm (p<0.0001 between groups).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract. The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose,

	and as far as can be assessed from short term results, appear safe.
	Hinweise durch FB Med In D zugelassen: Dapagliflozin
Du, 2013 [10] Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.
	Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b) Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (7 trials n=1881) no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI¼-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies. Fasting plasma glucose (7 trials n=1881) There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32). Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575) Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38). BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in theinfluence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). HOMA-IR (3 trials n=1403) HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood

	insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity. HOMA-β (4 trials n=1442) HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose (mmol/L)-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.
Wu, 2013 [65] Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)
	Ergebnisdarstellung <u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u> HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001)] FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02),

	p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001] adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)] Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001] <u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u> HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=−0.49, 95% CI (−0.57, −0.40), p<0.00001] FPG: higher reduction in FPG level [MD=−0.80, 95% CI (−0.87, −0.74), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP- 4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.
Zhuang, 2013 [68] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DMby using meta-analysis.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)

	Ergebnisdarstellung Variety of HbA1c (3 trials) OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57). Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials) The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [–-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.

Leitlinien

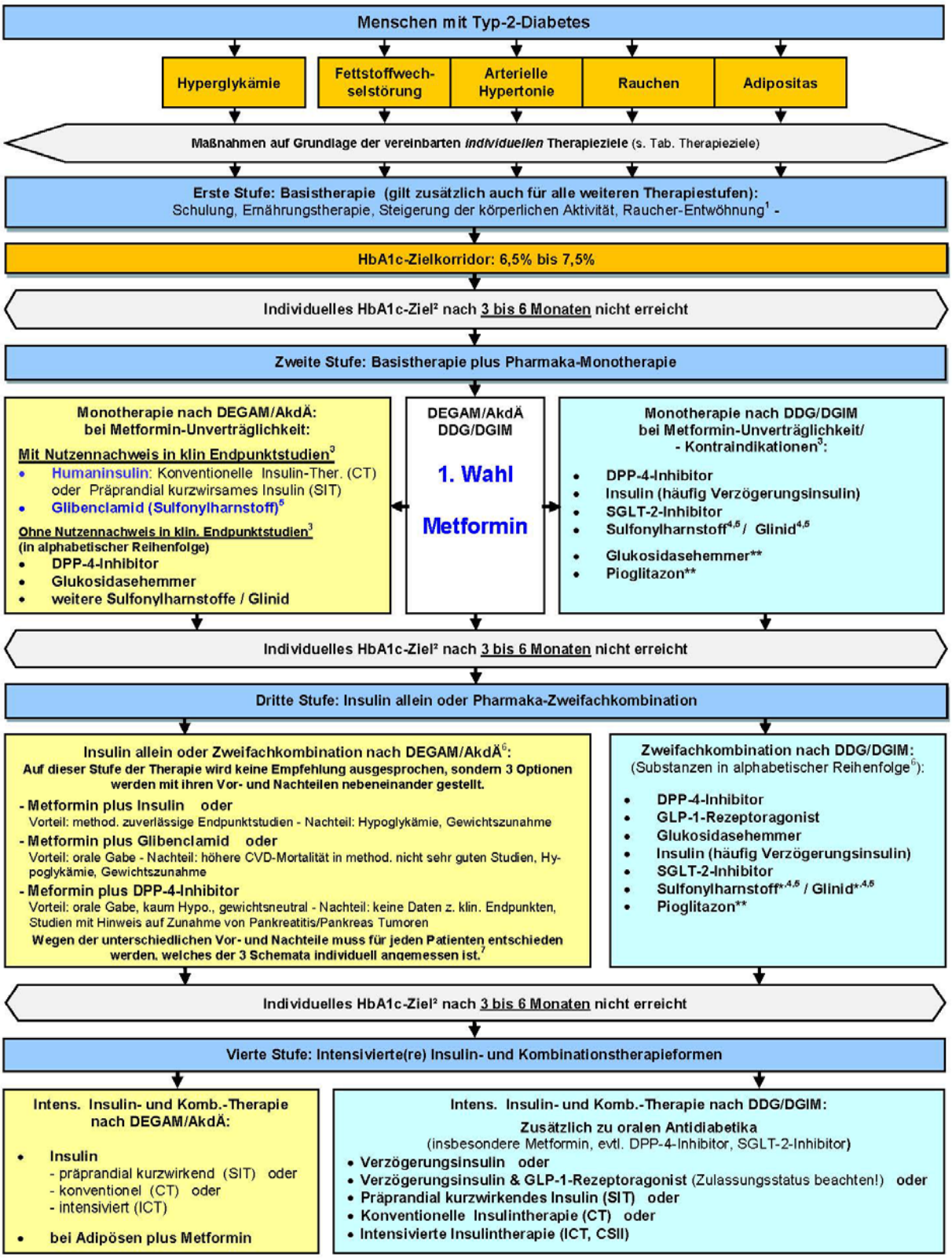
Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [58] Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)	Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft , Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) Diese Leitlinie … ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.
	Methodik (Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014) Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT Suchzeitraum: inkl. 2012 Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfeh-lung	„soll“	⇑⇑
		„soll nicht“	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte“	⇑
		„sollte nicht“	⇓
0	Offen	„kann“	⇔

Empfehlungen - **Pharmakotherapie**

Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.

⇑ (starker Konsens)



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL	Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert. ---------- Orale Antidiabetika **<u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Metformin Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten. • Sulfonylharnstoffe (SH) Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden…. Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen. **<u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Alpha-Glukosidasehemmer

	Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. • SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine) Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch). Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden. Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden. Glinide Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden. • Glitazone (Thiazolidendione) Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden. Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	⇔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	⇑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

• BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;

• CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

• BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika

	Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen. **Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte** **GLP-1-Rezeptorgonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)** Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.
AkdÄ, 2009 [3] Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“ Grundlage der Leitlinie: k.A. Suchzeitraum: k.A. LoE: k.A. GoR

Kategorien zur Evidenz	
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomi-

	sierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.	
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.	
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.	

Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:

Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die

Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten

gewählt werden.

Metformin ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl.

Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechsel-parameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑)

Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen.

Sulfonylharnstoffe (SH): Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑)

Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden.

Glinide senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie

den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht

	derjenigen durch Glibenclamid,Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeit-untersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)* Gliptine **(**Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔) Alpha-Glukosidase-Hemmer: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)
SIGN, 2010 [61] Management of diabetes - A national clinical guideline	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias

2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies 1^{++}or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

<u>Metformin:</u>

- Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)

<u>Sulfonylharnstoffe:</u>

- Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).

(<u>Thiazolidinedione:</u> *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))*

	DPP-4 Inhibitoren: • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) Alpha-glukosidase Inhibitoren: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.* Glucagon Like Peptide (GLP)-1: • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). Insulin: • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE, 2009 [57] Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes NICE clinical guideline 87	Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices) Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes” aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.)

Issued: May 2009
last modified: July 2014
	Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:
	
	Metformin
	• Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group) and whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.
	• Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight.
	• Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added.
	• Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.
	• The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.
	
	Insulin secretagogues
	• Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if:
	  • the person is not overweight
	  • the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated)
	  • **or** a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.
	
	• Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin.
	• Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added.
	• Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated.
	• When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea.
	• Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia.
	
	Rapid-acting insulin secretagogues
	• Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle.
	
	Acarbose
	• Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications.

	DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin) Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if: • the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances [for example, those living alone]), • or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated. Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 6.5%, or other higher level agreed with the individual) if: • the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated. Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5% or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate. Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months). Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision. **GLP-1 mimetic (exenatide)** Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has: • a body mass index (BMI) ≥ 35.0 kg/m2 in those of European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological • or medical problems associated with high body weight, or a BMI < 35.0 kg/m2, and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 per-

	centage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months.
	
	Glucose control: insulin therapy
	
	Oral agent combination therapy with insulin
	
	When starting basal insulin therapy:
	• continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used)
	• review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.
	
	When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):
	• continue with metformin
	• continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.
	
	Insulin therapy
	• Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5% or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees.
	• For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to.
	• When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration
	
	Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:
	• Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.
	  • Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
	  • the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily,
	  • or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes,
	  • or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs,
	  • or the person cannot use the device to inject NPH insulin.

	• Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c ≥ 9.0%). A once-daily regimen may be an option. • Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if:a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals. • Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.
American Diabetes Association, 2014 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version) GoR: ohne Gewichtung LoE

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more

	institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

Recommendations

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)
- In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)
- If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A)
- A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E)
- Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)

The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise,

or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for efficacy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular

	events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy. Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.08.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or “sglt2”:ti,ab,kw or (“sodium glucose cotransporter2” :ti,ab,kw) or “sodium glucose co*transporter*2”:ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])

3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms] OR alpha-Glucosidases[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]

6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

Literatur:

Reference List

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. Diabetes Care 2014; 7 (Suppl 1): 14-80.http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html, Zugriff am 02.09.2014.

2. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

3. Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ). Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Therapieempfehlungen). Berlin (Ger): AKDÄ 2009; Arzneiverordnung in der Praxis Band 36, Sonderheft 1.http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB, Zugriff am 23.09.2014.

4. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).

5. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.

6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014; (3): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): The Agency 2013; 3 (1b): (CADTH optimal use report). http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf, Zugriff am 23.09.2014.

8. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2 (5): e001007.

9. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012; 14 (8): 762-7.

10. Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29 (11): 1487-94.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): G-BA 2005; https://www.g-ba.de/downloads/62-492-7/2005-08-15-RSAV12.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/, Zugriff am 22.09.2014.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/, Zugriff am 22.09.2014.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger):G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2008; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/, Zugriff am 22.09.2014.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/, Zugriff am 22.09.2014.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf. Zugriff am 22.09.2014.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/, Zugriff am 22.09.2014.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/, Zugriff am 22.09.2014.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/, Zugriff am 22.09.2014.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/, Zugriff am 22.09.2014.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse, Zugriff am 22.09.2014.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/, Zugriff am 22.09.2014.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/, Zugriff am 22.09.2014.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V -Saxagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/, Zugriff am 22.09.2014.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/ Metformin. Berlin (Ger):G-BA 2013; https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/, Zugriff am 22.09.2014.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf, Zugriff am 01.09.2014.

31. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012; 14 (12): 1061-72.

32. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; (334): e1771.

33. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 4

34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2005; https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf, Zugriff am 01.09.2014.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2007; https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 01.09.2014.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht A05-05C Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2009; https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-05c-glinide-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-2.1187.html, Zugriff am 01.09.2014.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Abschlussbericht A05-03 Vers.1.1. Köln (Ger): IQWiG 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 22.09.2014.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Nr. 111).https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 01.09.2014.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07. Köln (Ger): IQWiG 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 01.09.2014.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 01.09.2014.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 01.09.2014.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 01.09.2014.

44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 01.09.2014.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapaglilozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 01.09.2014.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 01.09.2014.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 01.09.2014.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html, Zugriff am 01.09.2014.

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html, Zugriff am 01.09.2014.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 01.09.2014.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 14.01.2014.

52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179).https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 01.09.2014.

53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 220): https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2014.

54. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; (344): e1369.

55. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20 (4): 224-35.

56. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (5): 457-66.

57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG 87, Issued: May 2009 last modified: July 2014). London (UK): NICE 2009; http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf, Zugriff am 02.09.2014.

58. Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 3.0 Stand: 04/2014 (NVL-001g). Berlin (Ger): AWMF 2014; http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 01.09.2014.

59. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.

60. Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 3.

61. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 02.09.2014.

62. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006423).

63. Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006383).

64. van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

65. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (1): 30-7.

66. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. Diabetes Res Clin Pract 2014; epub.

67. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. Diabetes Metab Res Rev 2014; 30 (3): 241-56.

68. Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (19): 2566-70.