

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## 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 - Empagliflozin

Vom 1. September 2016

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Empagliflozin (Jardiance®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	24
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.4 Therapiekosten .....	25
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>37</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>37</b>

## **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**

Mit Beschluss vom 5. Februar 2015 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Empagliflozin ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für keine der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulationen belegt ist.

In seiner Sitzung am 18. Februar 2016 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V i.V.m 5. Kap. § 14 VerfO stattzugeben. Mit Beschluss vom 18. Februar 2016 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 i.V.m Abs. 5 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Februar 2016 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Empagliflozin fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums 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<sup>1</sup> 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

### 2.1.1 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).

### 2.1.2 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- 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)*

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), für Inkretinmimetika (u.a. Albiglutid, Dulaglutid) sowie für Insulin.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>2</sup> zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>2</sup>), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>2</sup>), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>2</sup>), Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses<sup>2</sup>), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>2</sup>), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>2</sup>) sowie Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>2</sup>) 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.

---

<sup>2</sup> In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- risiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>3,4</sup>. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>5</sup>.

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 zugelassenen Anwendungsgebiet von 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.

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

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)*

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

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

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. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>6</sup> zu Linagliptin

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

(Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses<sup>6</sup>), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse<sup>6</sup>), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses<sup>6</sup>), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>) Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>), Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen<sup>6</sup>) sowie Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>6</sup>) vor.

- zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>3,4</sup>. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>5</sup>.

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.

- 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.)*

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

- zu 1. Insulin (Humaninsulin und Insulinanaloga) 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. Es liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>7</sup> zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), sowie Insulin degludec (Beschlüsse vom 16. Oktober 2014 und 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>), Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>) sowie Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>7</sup>) vor.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses 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. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>3,4</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>5</sup>.

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.

---

<sup>7</sup> Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

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.)*

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

Siehe Ausführungen zu c)

#### Allgemeiner Hinweis für Patientengruppen a bis d

Eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäße Behandlung bestehender Begleiterkrankungen bzw. weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie Hypertonie, Hyperlipidämie u.a.) wird insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> vorausgesetzt.

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

#### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier vom 26. Februar 2016 zur erneuten Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter anderem die Ergebnisse der Studie EMPA-REG-Outcome vorgelegt. Diese Studie stellt gegenüber der dem Beschluss vom 5. Februar 2015 zugrunde gelegten Datenbasis neue wissenschaftliche Erkenntnisse dar.

In der EMPA-REG-Outcome-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, über einen aussagekräftigen Zeitraum (242 Wochen) untersucht. Die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet. In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung -

---

<sup>8</sup> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.



definiert<sup>9</sup> als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung – mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle, die weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>10</sup> erhalten, untersucht.

Da in dieser Studie Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> nicht untersucht wurden, kann auf Basis der EMPA-REG-Outcome-Studie auch nur eine Bewertung des Zusatznutzens von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> vorgenommen werden.

Der G-BA hat daher eine separate Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Diabetes-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> (Patientengruppen a2, b1.2, b2.2, c2 und d2 des Anwendungsgebietes) und Diabetes-Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> (Patientengruppen a1, b1.1, b2.1, c1 und d1 des Anwendungsgebietes) vorgenommen.

Im Folgenden wird zunächst auf Basis der EMPA-REG-Outcome-Studie eine Bewertung des Zusatznutzens zusammenfassend für Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup>, die zusätzlich mind. ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel und weitere Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>10</sup> erhalten, vorgenommen, dies entspricht den Patientengruppen b1.2, b2.2, c2 und d2).

### **EMPA-REG-Outcome-Studie**

Bei der EMPA-REG-Outcome-Studie handelt es sich um eine randomisierte, dreiarmlige, placebokontrollierte, doppelblinde Studie, die multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Afrika sowie Asien durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup>, definiert als mind. eine der folgenden Bedingungen<sup>9</sup>: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

Insgesamt wurden 7028 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme Empagliflozin 10 mg, Empagliflozin 25 mg und Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Gemäß Studienprotokoll sollte die Zusammensetzung und Dosierung der antidiabetischen Therapie über einen Zeitraum von 12 Wochen nach der Randomisierung möglichst stabil gehalten werden. Eine Ausnahme sah das Studienprotokoll für Nüchternblutzuckerwerte  $> 240$  mg/dl, durch eine wiederholte Blutzuckermessung bestätigt, vor. In solchen Fällen war (nicht nur in den ersten 12 Wochen, sondern über den gesamten Studienverlauf) die Verabreichung einer antidiabetischen Notfallmedikation nach Maßgabe des Prüfarztes vorgesehen. Nach den ersten

---

<sup>9</sup> Angaben aus dem Studienprotokoll (Protocol for: Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) der EMPA-REG-Outcome-Studie, Seite 32ff.

<sup>10</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

12 Behandlungswochen war die Anpassung der antidiabetischen Therapie in allen 3 Armen freigegeben. Danach sollte eine ausreichende Blutzuckerkontrolle entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sichergestellt werden.

In allen 3 Behandlungsarmen war darüber hinaus eine adäquate Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren vorgesehen. Dazu erforderliche Begleitmedikationen sollten im Ermessen des Prüfarztes eingesetzt werden, z. B. Antihypertonika, Antikoagulanzen oder Lipidsenker, um eine Behandlung entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sicherzustellen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunktes Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) 3: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studie war ereignisgesteuert auf eine Dauer von bis zu 8 Jahren (420 Wochen) angelegt. Die vorgegebene Ereignisrate wurde bereits nach weniger als 5 Jahren (242 Wochen) erreicht.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den 3 Behandlungsgruppen ausgeglichen. Mit einem Anteil von ca. 70% waren die Patienten überwiegend männlich. Ca. 50% der eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert  $\geq 8\%$  auf. Bei ca. 57% der Patienten war der Diabetes mellitus bereits seit mehr als 10 Jahren bekannt. Nahezu alle Patienten erhielten bereits zu Behandlungsbeginn eine antidiabetische Therapie (ca. 98%), ca. 30% der Patienten wurden mit einer Monotherapie behandelt (zumeist Insulin oder Metformin), ca. 50% mit einer Zweifachkombination (zumeist Metformin + Sulfonylharnstoff oder Metformin + Insulin).

Nahezu 95% der eingeschlossenen Patienten erhielten zudem bei Behandlungsbeginn bereits eine Therapie mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel (häufig als Kombination von 2 oder mehr Wirkstoffen).

Zu den Ergebnissen der Studie:

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

##### ***Mortalität und Morbidität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität (HR 0,68, 95%-KI [0,57; 0,82];  $p < 0,001$ ), hauptsächlich durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,62, 95%-KI [0,49; 0,77];  $p < 0,001$ ) bedingt, sowie für die Endpunkte zur Herzinsuffizienz (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz: HR 0,65; 95%-KI [0,50; 0,85];  $p = 0,002$ ; schwere Herzinsuffizienz (SMQ) HR 0,69; 95%-KI [0,55; 0,86];  $p = 0,001$ ) und für die Endpunkte Nierenversagen (HR 0,56, 95%-KI [0,39; 0,79];  $p < 0,001$ ) und den Beginn einer dauerhaften Nierenersatztherapie (HR 0,45, 95%-KI [0,21; 0,97];  $p = 0,041$ ) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren).

Bei nicht tödlichen Herzinfarkten und der gemeinsamen Betrachtung von tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkten ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Bei Schlaganfällen zeigt sich eine Effektrichtung zuungunsten von Empagliflozin, das Ergebnis ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Bei Endpunkten zu diabetesbedingten Augenerkrankungen (Retinale Photokoagulation, Glaskörperblutung, diabetesbedingte Erblindung) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis.

## **Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

## **Nebenwirkungen**

Die Ergebnisse zu UE-Gesamtraten (SUE und Abbrüche wegen UE) sind nicht verwertbar, da bei diesen Endpunkten auch die Folgekomplikationen erfasst wurden, die bereits in den oben genannten Endpunkten abgebildet sind. Analysen zu UE-Gesamtraten ohne Erfassung der Folgekomplikationen wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Bezüglich spezifischer UE zeigt sich kein auffälliger Unterschied im Auftreten von Hypoglykämien, wobei keine verwertbaren Auswertungen zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ vorlagen.

Für die Endpunkte SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse“ (RR 1,60, 95%-KI [1,33; 1,93];  $p < 0,001$ ), darunter „Genitalinfektionen“<sup>11</sup> (RR 3,57; 95%-KI [2,59; 4,91];  $p < 0,001$ ), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Empagliflozin, während bei der SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist.

In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Empagliflozin insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, hauptsächlich durch einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität bedingt, sowie Vorteile für Endpunkte zur Herzinsuffizienz und für den Endpunkt Nierenversagen Nachteile hinsichtlich Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, insbesondere Genitalinfektionen<sup>11</sup> gegenüber, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz der Ereignisse eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

Insgesamt ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> und bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>10</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **Aussagesicherheit**

Es bestehen Unsicherheiten, inwieweit die Patienten der Studie, auch in der Region Europa, eine dem deutschen Versorgungskontext entsprechende adäquate antidiabetische (und antihypertensive) Therapie erhalten haben. Gemäß Einschlusskriterien wurden nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen (HbA1c zu Studienbeginn  $\geq 7,0\%$   $< 10,0\%$ ). Eine zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn erhielten im Kontrollarm 31,5% der Patienten (Dosisanpassungen der bestehenden antidiabetischen Medikation sind nicht berücksichtigt). Eine antidiabetische Notfallmedikation erhielten im Kontrollarm 54,2% der Patienten (bei 27% der gesamten Kontrollgruppe in Form einer zusätzlichen antidiabetischen Medikation über mindestens 7 Tagen in Folge). Das heißt, die antidiabetischen Therapieeskalationen fanden im Kontrollarm überwiegend im Rahmen von Notfallbehandlungen und nicht im Rahmen einer geregelten Eskalation statt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Patienten in der Studie hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend eingestellt

---

<sup>11</sup> Preferred Term

war. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in der Studie ein Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, bei dem aufgrund des Alters sowie bestehender Komorbiditäten und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> eine intensivere antidiabetische Therapie ggf. nicht angezeigt ist. Gemäß aktueller Leitlinien<sup>25</sup> können Therapieziele bei diesen Patienten über dem allgemein empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % in Abhängigkeit von individuellen Faktoren wie Komorbidität, Lebenserwartung, Hypoglykämieeigung etc. liegen.

Da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde, kann nicht von einem einheitlichen Standard ausgegangen werden. Konkrete Informationen dazu, welche Vorgaben in lokalen Leitlinien jeweils enthalten waren, welche Gemeinsamkeiten es zwischen den Leitlinien gab und wodurch sie sich unterschieden, lagen nicht vor. Entsprechende Angaben zur antidiabetischen/antihypertensiven Medikation sowie sonstiger relevanter Basis- und /oder Begleitmedikation zur Behandlung von Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie Auswertungen zu Blutzucker-/HbA1c-Verläufen der Studie wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren vorgelegt.

Aus den in Modul 4 des Dossiers vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich jedoch Hinweise für eine Effektmodifikation für solche Merkmale, die mit der Versorgung der Patienten zusammenhängen können, wie z. B. die Region. So zeigte sich, dass die in den Regionen Asien und Lateinamerika beobachteten Effekte teilweise in Europa nicht sichtbar sind, d. h. sich entweder qualitativ und/oder quantitativ von diesen unterscheiden. Sowohl für den primären Endpunkt MACE-3 der EMPA-REG-Outcome Studie als auch für dessen Einzelkomponenten kardiovaskuläre Mortalität und nicht tödliche Schlaganfälle zeigt sich beispielsweise jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Region.

Des Weiteren ist zu beachten, dass ein Teil der Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurde. Gemäß Fachinformation von Empagliflozin<sup>12</sup> ist ein Therapiebeginn für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> nicht zugelassen. In der EMPA-REG-Outcome-Studie lag die eGFR bei 26 % der Patienten unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Bezogen auf den Behandlungsarm der Patienten, die 25 mg täglich erhalten haben (und damit auch bezogen auf die Auswertung der gepoolten Empagliflozin-Arme) ist der Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patienten vermutlich noch größer. Denn bei Patienten, bei denen die eGFR über 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> liegt, aber im Verlauf der Behandlung mit 25 mg Empagliflozin diesen Wert unterschreitet, ist eine Dosisreduktion auf 10 mg Empagliflozin täglich erforderlich. Dies war in der EMPA-REG-Outcome-Studie nicht vorgesehen. Welchen Anteil derjenigen Patienten des 25-mg-Arms, die zu Studienbeginn einen eGFR-Wert über 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> hatten, dies betraf, ist unklar.

Eine gesonderte Auswertung für die einzelnen Therapiesituationen der Patientengruppen a2, b1.2, b2.2, c2 bzw. d2 gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. In der Gesamtschau der beschriebenen ausgeprägten Unsicherheiten lässt sich insgesamt nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin ableiten.

## Fazit

In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten der Studie EMPA-REG-Outcome-Studie kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> bei bisher unzureichender Blutzuckerkontrolle zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden

---

<sup>12</sup> Fachinformation Jardiance®, Stand: Dezember 2014

Arzneimittel und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>10</sup> (Patientengruppen b1.2, b2.2, c2 und d2), ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt wird.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine Vermeidung schwerwiegender Symptome (Herzinsuffizienz, Nierenversagen) erreicht wird.

Insgesamt wird der Zusatznutzen von Empagliflozin wie folgt bewertet:

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

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Empagliflozin-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> geeignet gewesen wäre.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer (antidiabetischen) Empagliflozin-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>10</sup>) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> geeignet gewesen wäre. In der für eine Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup> vorgelegten Studie EMPA-REG-Outcome wurden lediglich ca. 2% der Patienten mit Empagliflozin ohne weitere antidiabetische Medikation behandelt. Zudem ist unklar, inwieweit für diese Patienten, bzw. wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen das Zulassungskriterium „Metformin-Unverträglichkeit, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend

kontrollieren“ berücksichtigt wurde. Folglich lassen sich aus dieser Studie keine aussagekräftigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in der (antidiabetischen) Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup> ableiten.

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

b1.1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup>

Für die Zweifachkombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit Metformin) vor.

Begründung:

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 zum einen die direkt vergleichende Studie 1245.28 vorgelegt.

Im Vergleich zum Beschluss nach § 35a SGB V zu Empagliflozin vom 5. Februar 2015, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Woche 104 dieser Studie zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 26. Februar 2016 sowie im Stellungnahmeverfahren<sup>13</sup> Ergebnisse zu einem weiteren Datenschnitt - Woche 208 - dieser Studie vor.

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Empagliflozin vom 5. Februar 2015 ausgeführt, dass Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil für Empagliflozin (in Kombination mit Metformin) zum damaligen Zeitpunkt noch nicht vorlagen, diese aber aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich seien. Der Bewertung zum Zusatznutzen werden daher die Langzeitergebnisse zu Woche 208 zugrunde gelegt.

In dieser zwei-armigen, doppelblinden, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin 25 mg in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination von Metformin mit Glimepirid über einen Zeitraum von insgesamt 208 Wochen untersucht. In der Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, 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 ( $HbA1c \geq 7,0\%$  und  $\leq 10,0\%$  zu Beginn der Run-in-Phase).

---

<sup>13</sup> Auswertungen zu den Erkrankungen der Nieren und der Harnwege und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen wurden erst im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

Die Studie umfasste eine Run-in-Phase von zwei Wochen und eine doppelblinde randomisierte Behandlungsphase von 104 Wochen sowie eine 104-wöchige Extensionsphase.

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

Die Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Die jeweilige Metformindosis aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung wurde bei allen Patienten unverändert fortgeführt, weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt<sup>14</sup>.

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<sup>15</sup>. Dosiserhöhungen konnten bei erhöhtem Hypoglykämierisiko ausgesetzt werden. Des Weiteren war bei wiederkehrenden Hypoglykämien eine Dosisreduktion möglich. Etwa 40 % der Patienten erhielten die höchste Tages-Dosis von 4 mg Glimepirid. Eine weitere Dosiserhöhung für die niedrigeren Dosierungen von Glimepirid (1, 2 und 3 mg) war nach abgeschlossener Titrationsphase (Woche 12) entgegen der Zulassung von Glimepirid im weiteren Verlauf der Studie nicht erlaubt<sup>16</sup>. Die Verblindung wurde durch ein Double-dummy-Design sichergestellt.

Zudem wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer zwei indirekte Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin in einer stabilen Dosierung von 10 mg täglich vs. Glimepirid 1 bis 4 mg vorgelegt, da für diese Dosierung keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Glimepirid plus Metformin) vorliegen. Hierfür wurden Daten der Studien 1275.1 und 12454.23/.31 mit den Daten der Studie 1245.28 verglichen (indirekter Vergleich I, Brückenkomparator Empagliflozin 25 mg) sowie Daten der Studie 1275.1 mit Daten der Studie 1218.20 (indirekter Vergleich II, Brückenkomparator Linagliptin 5 mg).

Für den indirekten Vergleich I (adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher<sup>17</sup> legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten zu Woche 104 (Studie 1245.28), für die Studie 1275.1 nach 52 Wochen und für die Studie 1245.23/1245.31 nach 76 Wochen zugrunde. Die Datengrundlage für den indirekten Vergleich I unterscheidet sich somit hinsichtlich der einbezogenen Studien und Datenschnitte gegenüber der im Beschluss vom 5. Februar 2015 verfügbaren Datengrundlage nicht; es werden jedoch weitere Endpunkte analysiert, zu denen zum Zeitpunkt der ersten Beschlussfassung keine Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich I zur Verfügung standen: Mortalität, MACE 3, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Abbruch wegen UE und Genitalinfektionen.

---

<sup>14</sup> Innerhalb definierter Glukosegrenzwerte war eine hyperglykämische Notfallmedikation erlaubt.

<sup>15</sup> Selbstmessungen wurden gemäß Dossier ebenfalls berücksichtigt, keine genaueren Angaben im Dossier.

<sup>16</sup> Die Dosierung konnte zur Vorbeugung wiederkehrender Hypoglykämien reduziert werden.

<sup>17</sup> 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.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs I werden unterstützend zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin herangezogen, da diese die Unsicherheiten aufgrund der ausschließlichen Möglichkeit einer Dosierung von 25 mg in der Studie 1245.28 relativieren können.

#### Studie 1275.1

Bei der Studie 1275.1 handelt es sich um eine fünf-armige, doppelblinde, multizentrische, randomisierte klinische Studie, in der die 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 einen 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<sup>18</sup> 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<sup>19</sup> 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. Krankheitschwere, 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.

Der indirekte Vergleich II wird nicht zur Bewertung herangezogen, da aufgrund der nicht gegebenen inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien (u.a. unterschiedliche Einschlusskriterien hinsichtlich des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn: Während in die Studie 1275.1 Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7\%$  eingeschlossen wurden - mittlerer Wert zu Studienbeginn 8,0

---

<sup>18</sup> Aus der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor der Randomisierung.

<sup>19</sup> 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.



% - wurden in die Studie 1218.20 bereits Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  % bzw. 6 % (je nach Vorbehandlung) eingeschlossen, mittlerer HbA1c-Wert zu Studienbeginn 7,7 %) dieser indirekte Vergleich über den Brückenkomparator Linagliptin nicht interpretierbar ist.

### Ausmaß des Zusatznutzens

#### **Studie 1245.28**

##### ***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 1245.28 war nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen. Vor dem Hintergrund der Planung des Endpunktes als Sicherheits-Endpunkt erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.

##### *Gesamtmortalität*

In der Gesamtpopulation der Studie bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität (Patienten mit Ereignis: 8 (1,0%) Empagliflozin vs. 8 (1,0%) Glimepirid, RR 1,02, 95%-KI [0,32; 2,70],  $p > 0,999$ ). Ein Zusatznutzen von Empagliflozin hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität ist somit nicht belegt.

##### *MACE 3*

Für den Endpunkt MACE 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Patienten mit Ereignis: 15 (2,0%) Empagliflozin+Metformin vs. 25 (3,2%) Glimepirid+Metformin, RR 0,61 95%-KI [0,33; 1,15];  $p = 0,132$ ). Dies gilt auch für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (Patienten mit Ereignis: 2 (0,3%) Empagliflozin+Metformin vs. 4 (0,5%) Glimepirid+Metformin, RR 0,51 95%-KI [0,09; 2,78];  $p = 0,533$ ). und nicht tödlicher Schlaganfall (Patienten mit Ereignis: 10 (1,3%) Empagliflozin+Metformin vs. 8(1,0%) Glimepirid+Metformin, RR 1,27 95%-KI [0,51; 3,21];  $p = 0,683$ ).

Für die Komponente nicht tödlicher Myokardinfarkt zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Empagliflozin (Patienten mit Ereignis: 4 (0,5%) Empagliflozin+Metformin vs. 13 (1,7%) Glimepirid+Metformin, RR 0,31 95%-KI [0,10; 0,96];  $p = 0,032$ ).

Für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt ergibt sich somit ein Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid in Kombination mit Metformin.

##### *HbA1c*

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<sup>20</sup>.

### *Veränderung Körpergewicht*

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (-3,44 kg vs. 1,21 kg, Mittelwertdifferenz = -4,64, 95 %-KI [-5,04; -4,25],  $p < 0,001$ ) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS<sup>21</sup>)*

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 % bzw. der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen über 15 % lag, sind die Daten nicht geeignet, eine Aussage zu Behandlungsunterschieden zwischen den Studienarmen zu treffen. Eine Aussage hinsichtlich eines Zusatznutzens ist somit nicht ableitbar.

### **Lebensqualität**

Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Empagliflozin hinsichtlich der Lebensqualität ist somit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### *Hypoglykämien*

In der Studie traten im Empagliflozin-Arm symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukosewert  $\leq 54$  mg/dl) gegenüber dem Glimepirid-Arm nach insgesamt 208 Wochen statistisch signifikant seltener auf (5 (0,7 %) vs. 84 (10,8 %); RR = 0,06, 95 %-KI [0,02; 0,15],  $p < 0,001$ ).

Gleiches gilt für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert zwischen 54 und 70 mg/dl (13 (1,7 %) vs. 104 (13,3 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,07; 0,22],  $p < 0,001$ ).

Zu schweren Hypoglykämien lagen keine relevanten Auswertungen vor.

#### *SUE*

Hinsichtlich der Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich nach 208 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (161 (21,0 %) vs. 153 (19,6 %); RR = 1,07, 95 %-KI [0,88; 1,31],  $p = 0,533$ ).

#### *Abbruch wegen UE*

Auch hinsichtlich des Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich nach 208 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (48 (6,3 %) vs. 52 (6,7 %); RR = 0,94, 95 %-KI [0,64; 1,38],  $p = 0,809$ ).

---

<sup>20</sup> EPAR Jardiance, Seite 59, Stand März 2014

<sup>21</sup> European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala

## *Spezifische UE*

Für andere im Rahmen der Studie untersuchte Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich dagegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Empagliflozin.

Dies betrifft zum einen Erkrankungen der Nieren und Harnwege<sup>22</sup> (146 (19,1 %) Empagliflozin+Metformin vs. 91 (11,7 %) Glimepirid+Metformin; RR = 1,64, 95 %-KI [1,28; 2,08],  $p < 0,001$ ), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse<sup>22</sup> (117 (15,3 %) Empagliflozin+Metformin vs. 66 (8,5 %) Glimepirid+Metformin; RR = 1,81, 95 %-KI [1,36; 2,40],  $p < 0,001$ ), darunter insbesondere Genitalinfektionen<sup>23</sup> (104 (13,6 %) Empagliflozin+Metformin vs. 30 (3,8 %) Glimepirid+Metformin; RR = 3,54, 95 %-KI [2,38; 5,24],  $p < 0,001$ ).

## **Indirekter Vergleich I**

### ***Mortalität und Morbidität***

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *MACE 3*

Für den Endpunkt MACE 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für die Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall sowie nicht tödlicher Myokardinfarkt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten aus dem indirekten Vergleich vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Hypoglykämien*

Wie auch im direkten Vergleich auf Basis der Studie 1245.28 zeigte sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien für beide Operationalisierungen ( $PG < 54 \text{ mg/dl}$  sowie  $54 \text{ mg/dl} \leq PG \leq 70 \text{ mg/dl}$ ) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Empagliflozin ( $PG < 54 \text{ mg/dl}$ : RR 0,11; 95%-KI [0,02;0,73],  $p = 0,022$  /  $54 \text{ mg/dl} \leq PG \leq 70 \text{ mg/dl}$ : RR 0,06; 95%-KI [0,01; 0,21],  $p < 0,001$ ).

---

<sup>22</sup> Auswertung nach Systemorganklasse (MedDRA-SOC).

<sup>23</sup> Auswertung (vorab geplant) gemäß durch vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte MedDRA-Abfrage; berücksichtigt sowohl PTs aus der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ als auch der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien liegen ebenfalls aus dem indirekten Vergleich keine relevanten Auswertungen vor.

### *SUE*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Spezifische unerwünschte UE*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR 1,86; 95%-KI [1,01; 3,42];  $p = 0,047$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Empagliflozin. Für den Endpunkt Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse zeigte sich im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied (RR 1,82; 95%-KI [0,89; 3,71];  $p = 0,101$ ), für die davon auch umfassten Genitalinfektionen<sup>23</sup> (RR 4,86; 95%-KI [2,42; 9,79];  $p < 0,001$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Empagliflozin.

### Fazit

In der zusammenfassenden Würdigung der vorgelegten Daten der Studie 1245.28 sowie unterstützend aus dem indirekten Vergleich I kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Empagliflozin in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) festgestellt wird.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid) in Kombination mit Metformin 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 therapielevanten Nutzens, da eine in ihrem Ausmaß geringe Vermeidung schwerwiegender Symptome (Vermeidung nicht tödlicher Myokardinfarkte) sowie eine relevante Vermeidung einzelner nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien). Die Ergebnisse zu Nebenwirkungen von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid)) zeigen Vorteile bei der Vermeidung nicht schwerer Hypoglykämien, aber auch Nachteile hinsichtlich Erkrankungen der Nieren und Harnwege, der Geschlechtsorgane (vorwiegende Genitalinfektionen) und der Brustdrüse. In der Gesamtwürdigung nach Abwägung der klinischen Relevanz der Ereignisse ist allerdings eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen ergibt sich jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Verlängerung der Lebensdauer und keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

### Aussagesicherheit

In der Studie 1245.28 betrug entgegen der Fachinformation<sup>24</sup> von Empagliflozin die initiale Dosierung 25 mg einmal täglich. Gemäß den Angaben in der Fachinformation wird jedoch eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag empfohlen. Wird diese Dosis vertragen und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigt, kann bei Patienten ohne schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Dosis auf 25 mg pro Tag erhöht werden. Es bestehen somit Unsicherheiten hinsichtlich der therapeutischen Notwendigkeit der generell höheren Dosierung von 25 mg Empagliflozin für alle Patienten anstelle der vorgesehenen Anfangsdosis von 10 mg pro Tag sowie hinsichtlich einer fehlenden Aufdosierungs-Möglichkeit von 10 mg auf 25 mg. Im Dossier wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers ausgeführt, dass die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer Dosierung von 25 mg und 10 mg Empagliflozin vergleichbar sind und daher eine Betrachtung der Ergebnisse unabhängig von der Dosierung möglich ist. Begründet wird dies seitens des pharmazeutischen Unternehmers mit einer Konsistenz und Vergleichbarkeit der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie 1245.28 (Empagliflozin 25 mg-Fixdosis in Kombination mit Metformin) und des indirekten Vergleichs I (Studien 1275.1 und 1245.23/31, 1245.28) zu einer Empagliflozin-Dosierung von 10 mg. Auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber den Ergebnissen der Studie 1245.28 kann der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers eingeschränkt gefolgt werden. Zwar weisen die Ergebnisse im indirekten Vergleich keine gegenläufigen Effektrichtungen auf. Es ist jedoch zu beachten, dass der statistisch signifikante Vorteil von Empagliflozin hinsichtlich des Endpunktes nicht-tödlicher Myokardinfarkt im indirekten Vergleich nicht gezeigt werden konnte; dies kann jedoch durch die unterschiedlichen zugrundeliegenden Datenschnitte (Studie 1245.28 im direkten Vergleich: Woche 208, im indirekten Vergleich: Woche 104) bedingt sein.

Zu einer Unsicherheit trägt zusätzlich bei, dass der in der Studie zugrunde gelegte Blutzuckerzielwert (Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl) für eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffs im Vergleichsarm bereits im mittleren Zielwertbereich liegt, der in aktuellen Leitlinien<sup>25</sup> für die Therapieeinstellung von Typ-2-Diabetikern empfohlen wird. Die dort vorgesehene patientenindividuelle Anpassung des Blutzuckerzielwerts, unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung<sup>25</sup>, erfolgte nicht. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere HbA1c-Wert von 7,0 % bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Für einen Teil der Studienteilnehmer ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Für die patientenrelevanten Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie zur Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

---

<sup>24</sup> Fachinformation Jardiance®, Stand: Mai 2014.

<sup>25</sup> 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.

Mit den Ergebnissen der Studie 1245.28 liegen nunmehr Daten über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren vor. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Daten zur Gesamt mortalität sowie zu kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignissen (MACE), sich nur aus den Angaben zu UE ableiten ließen. 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 sind insbesondere vor dem Hintergrund der Planung der genannten Endpunkte als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt lässt sich aufgrund der beschriebenen Limitationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid in Kombination mit Metformin ableiten.

#### b1.2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup>

Für die Kombination von Empagliflozin mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup> liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup>) vor.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 8 ff.

#### b2) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

##### b2.1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup>

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 bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> 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, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

b2.2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup>

Für die Kombination von Empagliflozin mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert, bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup> liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 8 ff.

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

c1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup>

Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> 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, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

c2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup>

Für die Kombination von Empagliflozin mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 8 ff.

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

d1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup>

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> 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) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

d2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup>

Für die Kombination von Empagliflozin mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>10</sup> liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Siehe Ausführungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten, Seite 8 ff.

## 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.

Bezüglich der Anteile der Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup> in den jeweiligen Patientengruppen a-d) liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier (Modul 3D) hergeleiteten Anteile von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>26</sup> werden als Überschätzung angesehen, u.a. da eine größere Patientengruppe als die hier zu betrachtende Population betrachtet wird; so werden bspw. Patienten mit Herzinsuffizienz in der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Erhebung zum Patientenanteil mit eingeschlossen.

Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen a, b1, b2, c und d ohne

---

<sup>26</sup> Vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als diejenigen Patienten, bei denen zusätzlich zum Diabetes mellitus Typ 2 mindestens einer der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren vorlag: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterienbypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und pAVK.



separate Darstellungen der Patientenzahlen mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>8</sup>.

### 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: 28. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002677/WC500168592.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

#### Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.<sup>27</sup> 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 Anfangsdosierung 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 daher 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.

---

<sup>27</sup> I.E. = Internationale Einheit

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<sup>28</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden 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 Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ 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.

- 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) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)			

<sup>28</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

<sup>29</sup> Jeweils größte Packung.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Empagliflozin	10 mg	100	365
	25 mg	100	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid <sup>30</sup> oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365

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 (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
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) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)			
Empagliflozin	10 mg; 25 mg	100	365

<sup>30</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Metformin <sup>31</sup>	1 000 mg	180	365 -1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)			
Glibenclamid <sup>30</sup> oder	3,5 mg	180	182,5 - 1 095
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
Metformin <sup>31</sup>	1 000 mg	180	365 - 1 095

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) <sup>32</sup>				
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

<sup>31</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

<sup>32</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) <sup>32</sup>			
Empagliflozin	10 mg; 25 mg	100	365
Glibenclamid <sup>30</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid <sup>30</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Metformin <sup>31</sup>	1 000 mg	180	365 - 1 095

- 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) <sup>33</sup>				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	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	kontinuierlich,	kontinuierlich	365	365

<sup>33</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
(NPH-Insulin)	1 - 2 x täglich			
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) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>33</sup>			
Empagliflozin	10 mg; 25 mg	100	365
Glibenclamid <sup>30</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Metformin <sup>31</sup>	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) <sup>34</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
Metformin <sup>31</sup>	1 000 mg	180	365 - 1 095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>34</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

<sup>34</sup> Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

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)) <sup>35</sup>				
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)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)) <sup>35</sup>			
Empagliflozin	10 mg; 25 mg	100	365
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>34</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
Metformin <sup>31</sup>	1 000 mg	180	365 - 1 095

<sup>35</sup> Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>29</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>34</sup>	100 I.E. / ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
Metformin <sup>31</sup>	1 000 mg	180	365 - 1 095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>34</sup>	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

#### Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimperid 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 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.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>8</sup>, die Empagliflozin (als Monotherapie oder zusammen mit anderen Antidiabetika) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>10</sup> erhalten, sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils Kosten für die Basis-/Begleitmedikation weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (wie Antihypertensiva, Lipidsenker u.a.) zu berücksichtigen. Da diese jedoch gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallen, wird auf eine entsprechende Darstellung im Beschluss verzichtet (Patientengruppen a2, b1.2, b2.2, c2, d2).



- 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

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin)		
Empagliflozin (10 mg; 25 mg)	117,77 €	110,09 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 5,91 € <sup>37</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid <sup>38</sup> oder Glimepirid <sup>38</sup>	14,93 €  16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,31 € <sup>37</sup> ]  14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>37</sup> ]

- 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

**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; 25 mg)	117,77 €	110,09 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 5,91 € <sup>37</sup> ]
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid <sup>38</sup> oder Glimepirid <sup>38</sup>	14,93 €  16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,31 € <sup>37</sup> ]  14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>37</sup> ]
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 €

<sup>36</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>37</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>38</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin in Kombination mit Metformin)		
		[1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]

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

**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) <sup>32</sup>		
Empagliflozin (10 mg; 25 mg)	117,77 €	110,09 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 5,91 € <sup>37</sup> ]
Glibenclamid <sup>38</sup> oder Glimepirid <sup>38</sup>	14,93 €  16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,31 € <sup>37</sup> ]  14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>37</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid <sup>38</sup> oder Glimepirid <sup>38</sup>	14,93 €  16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,31 € <sup>37</sup> ]  14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>37</sup> ]
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]

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

**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) <sup>33</sup>		
Empagliflozin (10 mg; 25 mg)	117,77 €	110,09 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 5,91 € <sup>37</sup> ]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Empagliflozin als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) <sup>33</sup>		
Glibenclamid <sup>38</sup> oder Glimepirid <sup>38</sup>	14,93 €  16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,31 € <sup>37</sup> ]  14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>37</sup> ]
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>38</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 6,22 € <sup>37</sup> ]
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>38</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 6,22 € <sup>37</sup> ]

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

**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)) <sup>35</sup>		
Empagliflozin (10 mg; 25 mg)	117,77 €	110,09 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 5,91 € <sup>37</sup> ]
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>38</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 6,22 € <sup>37</sup> ]
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist)		

Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>38</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 6,22 € <sup>37</sup> ]
Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Metformin <sup>38</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 0,62 € <sup>37</sup> ]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>38</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>36</sup> ; 6,22 € <sup>37</sup> ]

#### 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. Regelmäßige 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.

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

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>39</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	12,00 €	1 - 3	365 - 1 095
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1 095
	Einmal-nadeln	22,80 €	1 - 2	365 - 730

### 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

Am 29. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer Nummer 6 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Empagliflozin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Februar 2016 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 30. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juli 2016 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juli 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Juli 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

<sup>39</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. August 2016.

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 23. August 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juli 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Juli 2016 2. August 2016 16. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. August 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken