

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	22. Juni 2016
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Metformin, Nr. 400, A16-13, Version 1.0, 30.05.2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a></i>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu (1). In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (2). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (3). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (4).</p> <p>Die Klasse der Gliflozine soll die Therapiemöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitern. Mit Empagliflozin wurde nach Dapagliflozin und Canagliflozin am 15.08.2014 (5) ein weiterer SGLT-2-Inhibitor in den deutschen Markt eingeführt. Es ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen (6;7).</p> <p>Der G-BA hatte das IQWiG bereits 2014 erstmals mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Empagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. 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, war der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) nicht belegt. Auch bei der Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) entschied der G-BA, dass der Zusatznutzen nicht belegt war (8). Die AkdÄ hatte ebenfalls in ihrer Stellungnahme keinen Zusatznutzen für Empagliflozin gesehen (9). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt jetzt für die Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein Dossier zur Bewertung für seine in den Markt eingeführte Fixkombination von Empagliflozin mit Metformin vor. Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen der IQWiG-Dossierbewertung.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 8	<p><b><u>Fragestellungen der Dossierbewertung und eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens der vom G-BA festgelegten (und vom pU ausgewählten) ZVT betrachtet (zu weiterführenden Hinweisen siehe Dossierbewertung):</p> <table border="1" data-bbox="315 863 1167 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 863 427 938">Fragestellung</th> <th data-bbox="427 863 797 938">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="797 863 1167 938">Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 938 427 1121">A</td> <td data-bbox="427 938 797 1121">Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind</td> <td data-bbox="797 938 1167 1121">Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1121 427 1385">B</td> <td data-bbox="427 1121 797 1385">Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind</td> <td data-bbox="797 1121 1167 1385">Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i></td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	A	Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	B	Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i>	
Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA									
A	Fixkombination aus Empagliflozin und Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)									
B	Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i>									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 4–15	<table border="1" data-bbox="315 531 1167 711"> <tr> <td data-bbox="315 531 427 711">C</td> <td data-bbox="427 531 797 711">Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind</td> <td data-bbox="797 531 1167 711">Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i></td> </tr> </table> <p data-bbox="315 711 1167 791">a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p data-bbox="309 807 1173 911">Einleitend weist die AkdÄ auf die Ausführungen in ihrer Stellungnahme zu dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Empagliflozin im Jahr 2014 hin (9).</p> <p data-bbox="309 927 1173 1062">Hinsichtlich Fragestellung B und C beansprucht der pharmazeutische Unternehmer keinen Zusatznutzen. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG – kein Zusatznutzen – für diese Fragestellungen zu.</p> <p data-bbox="309 1078 1173 1347">Für die <b>Fragestellung A</b> legt der pU die gleichen Studien (Studie 1245.28 für einen direkten Vergleich und zusätzlich die Studien 1275.1, 1245.23 und 1245.31 für einen indirekten Vergleich) wie zur ersten frühen Nutzenbewertung von Empagliflozin im Jahr 2014 vor. Das IQWiG hatte in diesem Verfahren den direkten und die indirekten Vergleiche aus grundsätzlichen methodischen Gründen als nicht verwertbar beurteilt – die AkdÄ hatte sich der Bewertung angeschlossen.</p>	C	Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i>	
C	Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne OAD bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i>			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum direkten Vergleich (Studie 1245.28) legt der pU jetzt Ergebnisse für eine Auswertung der Daten nach vier Jahren vor. Die grundsätzlichen methodischen Mängel bleiben aber bestehen (keine Berücksichtigung der empfohlenen individualisierten Therapie, Vergleich zweier Therapieregime und nicht zweier Wirkstoffe (Fixdosis Empagliflozin vs. Titration Glimepirid), Orientierung der Titrationsstrategie von Glimepirid an einem starren und verhältnismäßig niedrigen Blutzuckerwert, Population mit teilweise bereits zu Studienbeginn niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten, Einsatz von Empagliflozin nicht zulassungskonform (25 mg Anfangsdosis statt 10 mg), keine Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte, keine Daten zur Lebensqualität, keine adäquate Operationalisierung zum Endpunkt schwere Hypoglykämien). Zudem präsentiert der pU zu spezifischen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) keine aktualisierten Daten. Und für die Kombination von Empagliflozin mit Metformin vs. Glimepirid wird ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Kardiovaskuläre Ereignisse sind aber in dieser Studie nur als Sicherheits-Endpunkt aufgeführt. Darum eignet sich dieser ebenfalls nicht dazu, einen Zusatznutzen belegen oder widerlegen zu können.</p> <p>Auch zum indirekten Vergleich (Studien 1275.1, 1245.23 und 1245.31) legt der pU neue Ergebnisse vor. Die grundsätzlichen methodischen Probleme bleiben aber auch hier bestehen (keine Be-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rücksichtigung der empfohlenen individualisierten Therapie, Vergleich zweier Therapieregime und nicht zweier Wirkstoffe (Fixdosis Empagliflozin vs. Titration Glimepirid), Orientierung der Titrationsstrategie von Glimepirid an einem starren und verhältnismäßig niedrigen Blutzuckerwert, Population mit teilweise bereits zu Studienbeginn niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten, Einsatz von Empagliflozin nicht zulassungskonform (25 mg Anfangsdosis statt 10 mg), keine Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte, keine Daten zur Lebensqualität, keine adäquate Operationalisierung zum Endpunkt schwere Hypoglykämien). Auch hier weist das IQWiG auf das Fehlen von Auswertungen zu relevanten Endpunkten und auf Widersprüche in der Ergebnisdarstellung des pU mit Angaben im Studienbericht hin. In diesen Studien konnte kein Nutzen hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Mortalität nachgewiesen werden. Das weniger häufige Auftreten von Hypoglykämien reicht allein für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht aus, zumal es bei den – klinisch relevanten – schweren Hypoglykämien keinen signifikanten Unterschied gab.</p> <p>Auch im indirekten Vergleich über einen weiteren Brückenkomparator in den Studien 1275.1 und 1218.20 waren kardiovaskuläre Ereignisse nur Sicherheitsendpunkt. Auch in diesen Studien unterschied sich die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien nicht signifikant.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie 1245.23 zur Dreifachtherapie waren kardiovaskuläre Ereignisse nur Sicherheitsendpunkt – auch hier unterschied sich die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien nicht signifikant. Somit können deshalb auch die indirekten Vergleiche weiterhin nur als nicht adäquat bewertet werden.	
IQWiG-Dossierbewertung S. 7	<p><b><u>Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung – Studie EMPA-REG-Outcome</u></b></p> <p>Die AkdÄ verweist auf die Ausführungen zu Ihrer Stellungnahme (10) zu der IQWiG Dossierbewertung Nr. 399, A16-12.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Für die zur Bewertung des Zusatznutzens vom G-BA festgelegten Fragestellungen hat der pU keine Studien, die einen Zusatznutzen belegen könnten, vorgelegt.</p> <p>Die EMPA-REG-Studie beantwortet die Fragestellungen A–C des G-BA nicht.</p> <p>Trotzdem stellt der Nachweis einer Senkung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität durch Empagliflozin, wenn es unabhängig von der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren gegeben wird, einen Zusatznutzen dar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ sieht daher für Empagliflozin/Metformin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und schlägt eine Befristung auf zwei Jahre vor, um ggfs. weitere Analysen zu ermöglichen und/oder Ergebnisse aus weiteren Studien zu berücksichtigen.	

## Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M et al.: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.

5. Lauer-Fischer GmbH: WINAPO® SQL Lauer-Taxe: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. Stand: 1. Juni 2016.
6. European Medicines Agency (EMA): Jardiance® - Empagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [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). London, 16. Juni 2014.
7. European Medicines Agency (EMA): Synjardy® - Empagliflozin/Metformin: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003770/WC500187999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003770/WC500187999.pdf). London, 12. Juni 2015.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Empagliflozin: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/130/#tab/beschluesse>. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 6. März 2015.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Empagliflozin, Nr. 254, A14-26, Version 1.0, 13.11.2014. Berlin, Stand: 8. Dezember 2014.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Empagliflozin, Nr. 399, A16-12, Version 1.0, 30.05.2016. Berlin, Stand: 22. Juni 2016.