

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. September 2019
Stellungnahme zu	Empagliflozin/Linagliptin (Diabetes mellitus Typ 2), Nr. 810, A19-49, Version 1.0, Stand: 29.08.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

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><u>Arzneimittel</u></p> <p>Die Fixdosiskombination Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®) ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi® zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen;• wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird (1). <p>Empagliflozin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2). SGLT-2 wird stark in der Niere exprimiert und ist der Haupttransporter, der für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Kreislauf verantwortlich ist. Empagliflozin senkt die renale Glukosereabsorption und erhöht dadurch die Glukoseausscheidung mit dem Harn. Empagliflozin wirkt unabhängig von der Insulinsekretion und Insulinwirkung. Der glukosurische Effekt ist mit Kalorienverlust und Gewichtsabnahme verbunden (1).</p> <p>Linagliptin inhibiert das Enzym DPP-4, das an der Inaktivierung und dem Abbau der Inkretinhormone GLP-1 und GIP (Glucagon-like Peptide-1, glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid) beteiligt ist. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und die Ausschüttung aus den Betazellen bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten. GLP-1 verringert zudem die Glucagonsekretion aus den Alphazellen und bedingt eine Reduktion der hepatischen Glukoseausschüttung. Linagliptin führt zu langanhaltender Erhöhung der Konzentrationen beider Inkretinhormone (1).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 5; Dossier pU Modul 4A S. 21–23	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung von Empagliflozin/Linagliptin und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Empagliflozin/Linagliptin – Fragestellungen der Nutzenbewertung</p> <table border="1" data-bbox="315 719 1205 1145"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 719 658 762">Indikation</th> <th data-bbox="658 719 1205 762">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 762 658 1145"> erwachsene Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist^b </td> <td data-bbox="658 762 1205 1145"> <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind. </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1145 1205 1181">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p data-bbox="315 1181 1205 1257">b: Linagliptin ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar. Aus diesem Grund ist für den deutschen Versorgungskontext eine Vorbehandlung mit Linagliptin und Metformin und/ oder Sulfonylharnstoff als Therapiesituation nicht relevant.</p> <p data-bbox="315 1257 1205 1385">c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien EMPA-REG OUTCOME und LEADER)</p> <p data-bbox="315 1385 1205 1420">T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind. 	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin oder • Humaninsulin + Empagliflozin^c oder • Humaninsulin + Liraglutid^c oder • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind. 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 23</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht zum Nachweis des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin Erwachsene ab 18 Jahren mit T2DM heran, bei denen Metformin und/oder ein Sulfonylharnstoff und eine der Monokomponenten der Fixdosiskombination Empagliflozin/Linagliptin nicht zur glykämischen Kontrolle ausreichen. Da Linagliptin in Deutschland weder als Monosubstanz noch als Fixdosiskombination mit Metformin im Handel ist, bilden im deutschen Versorgungsalltag nur solche Patienten die Zielpopulation von Empagliflozin/Linagliptin, die bereits mit Empagliflozin plus Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt werden. Aus demselben Grund entfällt auch die Betrachtung der Patienten, die bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt werden. Aus dieser Überlegung bildet der pU drei Patientenpopulationen für die Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patientenpopulation A1</u>: erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. • <u>Patientenpopulation A2</u>: erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. • <u>Patientenpopulation A3</u>: erwachsene Patienten mit T2DM, bei denen Metformin + Sulfonylharnstoff + Empagliflozin oder Linagliptin den Blutzucker nicht ausreichend senken. <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die vom G-BA vorgegebene ZVT nachvollziehbar und akzeptabel.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 13; Dossier pU Modul 4A S. 75–90	<p><u>Vorgelegte Evidenz</u></p> <p>Der pU bildet für seine Informationssuche drei Patientenpopulationen A1 bis A3, die sich weder aus der Zulassung noch aus der ZVT zwingend ergeben. Dieses Vorgehen bleibt aber letztlich folgenlos, da der pU angibt, dass auch für diese Patientenpopulationen keine direkt vergleichenden Studien für Empagliflozin/Linagliptin gegen die ZVT Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin allein vorliegen.</p> <p>Der pU führt zudem aus, dass auch Studien, die einen indirekten Vergleich ermöglichen würden, fehlen. Daher zieht der pU „unterstützende Evidenz“ zur Charakterisierung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin heran: die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Phase-III-Studien 1275.9 (2) und 1275.10 (3) sowie der jeweiligen kardiovaskulären Outcome-Studien beider Wirkstoffe 1218.22, CARMELINA (4) und 1218.74, CAROLINA (5;6) für Linagliptin sowie 1245.25, EMPA-REG OUTCOME (7) für Empagliflozin. Diese werden vom pU deskriptiv bez. Studiendesign, Studienpopulation sowie Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit dargestellt.</p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die vom pU dargestellten Studien zur unterstützenden Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin nicht relevant: In den Studien 1275.9 und 1275.10 wird Empagliflozin/Linagliptin nicht gegenüber der ZVT verglichen. In den weiteren vorgelegten Studien CARMELINA, CAROLINA und EMPA-REG OUTCOME werden jeweils die Einzelsubstanzen Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) oder Linagliptin (CARMELINA, CAROLINA) und nicht die Fixdosiskombination untersucht.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Bewertung der AkdÄ Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>					
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6–7; Dossier pU Modul 4A S. 94–95</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin durch das IQWiG und den pU ist in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Empagliflozin/Linagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="315 738 1205 1155"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 738 808 807">Indikation</th> <th data-bbox="808 738 1205 807">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 807 808 1015">erwachsene Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/ oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist</td> <td data-bbox="808 807 1205 1015"> pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1015 1205 1155">a: Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA: Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind. T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus</p> <p>Der pU leitet auf Basis der Zulassungsstudien von Empagliflozin/Linagliptin und der kardiovaskulären Outcome-Studien der Einzelsubstanzen Empagliflozin und Linagliptin sowie der generellen Aspekte leitliniengerechter antidiabetischer Therapie für alle Patienten der Fragestellung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG teilt die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen nicht. Aus seiner Sicht ist das Vorgehen des pU zur Ableitung eines</p>	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^a	erwachsene Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/ oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist	pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt	
Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^a					
erwachsene Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/ oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist	pharmazeutischer Unternehmer: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 86–87</p>	<p>Zusatznutzens trotz Abwesenheit relevanter Daten anhand von allgemein benannten Aspekten für die zu bewertende Fragestellung nicht sachgerecht. Daher ist der Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an.</p> <p>Für Linagliptin liegt mittlerweile die kardiovaskuläre Outcome-Studie CARMELINA mit 6979 Patienten vor, die bei Patienten mit T2DM und hohem Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse innerhalb von 2,2 Jahren vs. Placebo keinen Einfluss von Linagliptin auf kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Insult oder renale Ereignisse zeigen konnte (4).</p> <p>Die vergleichbar große kardiovaskuläre Outcome-Studie CAROLINA mit 6033 Patienten mit unzureichend kontrolliertem T2DM und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist offenbar beendet, aber nicht publiziert. Im Modul 4A berichtet der pU, dass bei einer Studiendauer über mehr als sechs Jahre die Nichtunterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid für den Endpunkt kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Insult erreicht wurde.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind beide Studien – wie vom IQWiG ausgeführt – ohnehin nicht relevant. Aus Sicht der AkdÄ lassen sie aber auch einen Vorteil bzw. Zusatznutzen von Linagliptin im Vergleich zu Placebo oder Glimepirid zumindest nicht erwarten.</p> <p>Die beiden vom pU genannten (aber nicht zur Nutzenbewertung herangezogenen) Studien 1275.9 (2) und 1275.10 (3) untersuchen Empagliflozin als Add-on zu Linagliptin/Metformin bzw. Linagliptin als Add-on zu Empagliflozin/Metformin über 24 Wochen mit Vergleich der Blutzuckereinstellung. Sie sind – wie vom IQWiG und selbst vom pU beschrieben – für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht relevant. Der pU führt diese Studien dennoch an und reklamiert einen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 19–20	<p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da mit Empagliflozin/Linagliptin die Kombination zweier etablierter oraler Antidiabetika mit sich ergänzenden Wirkmechanismen zur Verfügung stehen soll. Zudem führt der pU die aktuellen Leitlinien als Argument an, die einen therapeutischen Bedarf bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter zwei oralen Antidiabetika postulieren, insbesondere wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist.</p> <p>Diese Argumentation des pU ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin/Linagliptin im Vergleich zur ZVT liegen verwertbare Studien derzeit nicht vor. Der Zusatznutzen von Empagliflozin/Linagliptin ist daher nicht belegt.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen der Fixdosiskombination Empagliflozin/Linagliptin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2DM, deren Blutzucker durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin) zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Glyxambi® Filmtabletten". Stand: März 2019.
2. Softeland E, Meier JJ, Vangen B et al.: Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 201-209.
3. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M et al.: Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 266-274.
4. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al.: Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79.
5. Boehringer Ingelheim International GmbH, Eli Lilly & Co.: Boehringer Ingelheim and Lilly's CAROLINA® cardiovascular outcome trial for Trajenta® meets primary endpoint of non-inferiority compared to glimepiride: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/CAROLINA-top-line>. (letzter Zugriff: 10. September 2019). 14. Februar 2019.
6. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE et al.: Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA(R)). *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 164-174.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.