

# Anlage III

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

Datum	22. Juni 2016
Stellungnahme zu	Empagliflozin, Nr. 399, A16-12, 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).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.</p> <p>Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen der IQWiG-Dossierbewertung.</p>	

## 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 10	<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="300 930 1149 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 930 416 1002">Frage- stellung</th> <th data-bbox="416 930 786 1002">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="786 930 1149 1002">Zweckmäßige Vergleichsthe- rapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1002 416 1214">A</td> <td data-bbox="416 1002 786 1214">Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</td> <td data-bbox="786 1002 1149 1214">Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1214 416 1394">B</td> <td data-bbox="416 1214 786 1394">Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</td> <td data-bbox="786 1214 1149 1394">Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)</td> </tr> </tbody> </table>	Frage- stellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichsthe- rapie des G-BA	A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ( <i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i> )	
Frage- stellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichsthe- rapie des G-BA									
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)									
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ( <i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</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. 12–18	C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>
	D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich)</i>
	a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA OAD: orales Antidiabetikum		
<p>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>Hinsichtlich der Fragestellungen A, C und D beansprucht der pU keinen Zusatznutzen. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG – kein Zusatznutzen – für diese Fragestellungen zu.</p>			
<p>Für die <b>Fragestellung B</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</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>die indirekten Vergleiche aus grundsätzlichen methodischen Gründen als nicht verwertbar beurteilt – die AkdÄ hatte sich der Bewertung angeschlossen.</p> <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 unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) keine aktualisierten Daten. Des Weiteren wird für die Kombination von Empagliflozin mit Metformin vs. Glimepirid ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Kardiovaskuläre Ereignisse sind aber in dieser Studie nur als Sicherheitsendpunkt 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</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>1245.31) legt der pU neue Ergebnisse vor. Die grundsätzlichen methodischen Probleme bleiben aber auch hier 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). 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)
	<p>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.</p>	
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 21, 46</p>	<p><b><u>Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung – Studie EM-PA-REG-Outcome</u></b></p> <p>„Empagliflozin zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardbehandlung.“</p> <p>Hierfür legt der pU die EMPA-REG-Studie (10) vor.</p> <p>1) Der pU behandelt mit seiner zusätzlichen Fragestellung eine Indikation, für die nach Auffassung der AkdÄ fraglich ist, ob sie die formale Zulassung für Empagliflozin erfüllt:</p> <p>„Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:</p> <p><u>Monotherapie</u>, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</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><u>Add-on-Kombinationstherapie</u> in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.“ (11)</p> <p>Die EMPA-REG-Studie liefert nach Auffassung der AkdÄ aber eher Daten für eine Indikation speziell für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit der Zulassung für die Statine verglichen werden kann (12):</p> <p>„Kardiovaskuläre Prävention zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie.“</p> <p>Die AkdÄ stellt zur Diskussion, dass der Einsatz von Empagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der EMPA-REG-Studie nicht explizit von der offiziellen Zulassung gedeckt war.</p> <p>2) Falls die zusätzliche Fragestellung formal einwandfrei sein sollte, müsste die zusätzliche Gabe von Empagliflozin in jeder Subindikation geprüft werden, d. h. zusätzlich zu Diät und Bewegung als Monotherapie (A), zusätzlich zu einem anderen</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 data-bbox="147 695 264 831">IQWiG Dossierbe- wertung, S. 53, Tabelle 15</p> <p data-bbox="147 1251 264 1358">IQWiG Dossierbe- wertung, S.48–54</p>	<p data-bbox="331 531 1155 660">oralen Antidiabetikum (B), zusätzlich zu zwei oder mehr anderen oralen Antidiabetika (C) und zusätzlich zu Insulin (D). Der Vergleich müsste jeweils gegen die vom G-BA für die Fragestellungen A–D vorgegebenen ZVT erfolgen.</p> <p data-bbox="331 683 1155 1082">Empagliflozin ist in der EMPA-REG-Studie fast ausschließlich (98 %) in den Indikationen B–D eingesetzt worden. Auswertungen der Daten der EMPA-REG-Studie für die drei Fragestellungen B–D wären möglich gewesen, da offenbar dem Studienbericht entnommen werden kann, welche Patienten anfangs nur mit Metformin oder nur mit Glibenclamid/Glimepirid (B1 bzw. B2 nach bisheriger IQWiG-Nomenklatur), mit einer Kombination aus zwei oder mehr Antidiabetika (C) oder mit Insulin (D) behandelt worden. Derartige Subanalysen werden vom pU jedoch nicht vorgelegt (zu den untersuchten Subgruppen siehe Modul 4D). Auf diesen Punkt weist auch das IQWiG hin. Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p data-bbox="331 1104 1155 1169">Unter Ausschluss der angeführten formalen Gesichtspunkte kommt die AkdÄ zu folgender Bewertung:</p> <p data-bbox="293 1192 499 1219"><b>Studiendesign</b></p> <p data-bbox="293 1241 611 1268"><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p data-bbox="293 1291 1155 1356">Die AkdÄ schließt sich den Ausführungen des IQWiG in seiner Dossierbewertung an.</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><u>Design</u></p> <p>Es ist zu vermuten, dass es im Rahmen der Studie zu einer so genannten Post-Randomisierungs-Entblindung gekommen ist. Siehe dazu auch die Ausführungen des IQWiG: „Die Prüfarzte waren für die „Optimierung“ der blutzuckersenkenden Therapie verantwortlich, kannten also Blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-Werte. Somit dürften sie auch die Empagliflozin- bzw. die Placebo-Gruppe an den Blutzuckersenkungen bzw. an den unbeeinflussten Blutzuckerwerten erkannt haben.“</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Der Studiendauer stimmt die AkdÄ zu, da sie ereignisgesteuert ist, die Ereignisse sind patientenrelevant und die Kriterien hierfür plausibel.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die Dosierung in der Studie ist nicht der Zulassung entsprechend, die immer einen Beginn mit 10 mg/d vorsieht und eine Steigerung auf 25 mg/d nur unter bestimmten Bedingungen (10 mg einmal täglich vertragen, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, engere Blutzuckerkontrolle nötig, siehe Produktinformation (6)). Ca. 25 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf – und damit keine Indikation, sondern eine Anwendungsbeschränkung für Empagliflozin.</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><u>Messinstrumente, statistische Auswertung</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich den Ausführungen des IQWiG an.</p> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p>Die Studie wurde weltweit in verschiedenen Studienzentren durchgeführt. Das lässt große Unterschiede in der Begleitmedikation (d. h. bzgl. der so genannten „Standardtherapie“) erwarten. Diese Informationen sind jedoch dem Modul 4D des Dossiers des pU nicht im Detail zu entnehmen und werden nicht zur Verfügung gestellt. Eine abschließende Bewertung kann daher nicht erfolgen.</p> <p>Auch ohne o. g. formale Überlegungen wären nach Auffassung der AkdÄ Subgruppenanalysen, die nach der medikamentösen antidiabetischen Basistherapie unterscheiden (z. B. Metformin-Monotherapie; Sulfonylharnstoff-Monotherapie; Metformin + Sulfonylharnstoff; Insulin etc.) unabdingbar gewesen. Für die „Baseline-Therapie“ gibt es bzgl. der Endpunkte MACE-3 (nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina und Verschlechterung einer Nephropathie) immerhin Hinweise für eine Interaktion (Interaktionstest p-Werte zwischen 0,05 und 0,20).</p> <p>Bei den geografischen Regionen wird nur nach Erdteilen differenziert, Europa wird bspw. als Gesamtes betrachtet. Subgruppenanalysen für Deutschland oder zumindest Westeuropa wären</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>wegen anzunehmender Unterschiede der „Basisversorgung“ notwendig gewesen. Auch Analysen für Patienten mit vorbekannter Herzinsuffizienz hätten vorgelegt werden müssen.</p> <p><b>Endpunkte</b> <b>a) bzgl. des Zusatznutzens</b></p> <p>Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil (&gt; 50 % bzw. &gt; 25 %) nicht ausreichend (entsprechend aktueller Leitlinienempfehlungen) antidiabetisch bzw. antihypertensiv behandelt. Zudem gab es sogar Unterschiede zwischen dem Placebo-Arm und den Empagliflozin-Armen. Da v. a. die antidiabetische Therapie in der EMPA-REG Studie nicht sachgerecht war, ist die Studie ungeeignet, einen auf antihyperglykämischen Wirkungen basierenden Zusatznutzen von Empagliflozin, zu beurteilen.</p> <p>Auf die Kriterien HbA<sub>1c</sub>, Blutzuckerwerte oder Hyperglykämien wird deshalb in der Folge nicht mehr eingegangen.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>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.</p> <p>Der primäre Endpunkt war nur bei gepoolter Auswertung beider Empagliflozin-Dosierungen gegenüber Placebo signifikant vermindert:</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>Dossier pU, Modul 4D, S.105</p> <p>Dossier pU, Modul 4D, S. 73</p>	<table border="0"> <tr> <td>- Placebo</td> <td></td> <td>12,1 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 mg</td> <td>10,4 %</td> <td>p = 0,0668</td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>25 mg</td> <td>10,5 %</td> <td>p = 0,0865</td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 + 25 mg</td> <td>10,5 %</td> <td>p = 0,382</td> </tr> </table> <p>Für den primären Endpunkt fanden sich in Interaktionstests Belege für ein unterschiedliches Ansprechen in folgenden Subgruppen: Alter &lt; 65 / ≥ 65; HbA<sub>1c</sub> &lt; 8,5 % / ≥ 8,5 % sowie Hinweise für ein unterschiedliches Ansprechen nach geographischer Region, ethnischer Herkunft, Baseline-BMI und Baseline-Therapie.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><u>Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität <table border="0"> <tr> <td>- Placebo</td> <td></td> <td>8,3 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 mg</td> <td>5,8 %</td> <td>p = 0,0013</td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>25 mg</td> <td>5,6 %</td> <td>p = 0,0003</td> </tr> </table> </li> </ul> <p>Für die Gesamtmortalität ergeben sich nach Angaben in Modul 4D in den Interaktionstests keine Hinweise für Interaktionen bzgl. geographischer Region (p = 0,25) oder ethnischer Herkunft (p = 0,28). Dieser Befund wird in der Dossierbewertung des IQWiG nicht thematisiert, sollte aber Bestandteil der Bewertung sein.</p>	- Placebo		12,1 %		- Empagliflozin	10 mg	10,4 %	p = 0,0668	- Empagliflozin	25 mg	10,5 %	p = 0,0865	- Empagliflozin	10 + 25 mg	10,5 %	p = 0,382	- Placebo		8,3 %		- Empagliflozin	10 mg	5,8 %	p = 0,0013	- Empagliflozin	25 mg	5,6 %	p = 0,0003	
- Placebo		12,1 %																												
- Empagliflozin	10 mg	10,4 %	p = 0,0668																											
- Empagliflozin	25 mg	10,5 %	p = 0,0865																											
- Empagliflozin	10 + 25 mg	10,5 %	p = 0,382																											
- Placebo		8,3 %																												
- Empagliflozin	10 mg	5,8 %	p = 0,0013																											
- Empagliflozin	25 mg	5,6 %	p = 0,0003																											

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. 66; Dossier pU, Modul 4D, S. 109	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Mortalität               <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>- Placebo</td> <td></td> <td>5,9 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 mg</td> <td>3,8 %</td> <td>p = 0,0016</td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>25 mg</td> <td>3,5 %</td> <td>p = 0,0001</td> </tr> </table> </li> </ul> <p>Für die kardiovaskuläre Mortalität ergibt sich nach Angaben in Modul 4D im Interaktionstest ein Hinweis auf eine Interaktion nur bzgl. geographischer Region (p = 0,15), allerdings auch kein Beleg. Das IQWiG interpretiert dies als Hinweis für eine Effektmodifikation durch die Region. Dem lässt sich gegenüberstellen: 1. Der Interaktionstest ist nicht signifikant, 2. Der Punktschätzer für Hazard Ratio (HR) für Europa mit 0,72 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,51–1,01) ist nicht sehr verschieden von dem in der Gesamtstudie (HR 0,62 mit 95 % CI 0,49–0,77) – HR jeweils für beide Empagliflozin-Arme gemeinsam vs. Placebo.</p> <p>Für die ethnische Herkunft war der Interaktionstest unauffällig (p = 0,43).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ stellt zumindest bzgl. der kardiovaskulären Mortalität die Region keinen relevanten Effektmodifikator dar. Die AkdÄ schließt sich daher nicht der Bewertung des IQWiG ...„der in der Studie beobachtete Vorteil von Empagliflozin erheblich durch einen Unterschied in den Regionen Lateinamerika und Asien bedingt ist, ein solcher Unterschied jedoch in der Region Europa nicht sichtbar ist“, an.</p>	- Placebo		5,9 %		- Empagliflozin	10 mg	3,8 %	p = 0,0016	- Empagliflozin	25 mg	3,5 %	p = 0,0001	
- Placebo		5,9 %												
- Empagliflozin	10 mg	3,8 %	p = 0,0016											
- Empagliflozin	25 mg	3,5 %	p = 0,0001											

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. 77–81; Dossier pU, Modul 4D, S. 111	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Angeführt sind hier nur Komponenten, die neben der kardiovaskulären Mortalität zu prädefinierten kombinierten Endpunkten (MACE-3 und MACE-4 lt. Modul 4D) gehörten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht tödlicher Herzinfarkt <table border="0" data-bbox="315 751 1077 871"> <tr> <td>- Placebo</td> <td></td> <td>5,2 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 mg</td> <td>4,1 %</td> <td>p = 0,077</td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>25 mg</td> <td>5,0 %</td> <td>p = 0,71</td> </tr> </table> </li> </ul> <p>Für nicht tödliche Herzinfarkte ergeben sich nach Angaben in Modul 4D im Interaktionstest keine Hinweise oder Belege für Interaktion bzgl. der geographischen Region (p = 0,75) und nur ein vager Hinweis für eine Interaktion bzgl. der Ethnizität (p = 0,16). Auch in der Gesamtstudie waren aber unter Empagliflozin die nicht tödlichen Herzinfarkte nicht signifikant vermindert (HR 0,87 mit 95 % CI 0,70–1,09; p = 0,22 für beide Empagliflozin-Arme zusammen). Für Europa betrug die entsprechende HR bei nicht tödlichen Herzinfarkten 0,96 mit 95 % CI 0,68–1,36.</p> <p>Auch hier ist nicht erkennbar, dass „ein Vorteil von Empagliflozin erheblich durch einen Unterschied in den Regionen Lateinamerika und Asien bedingt ist, ein solcher Unterschied jedoch in der Region Europa nicht sichtbar ist“, wie in der IQWiG-Dossierbewertung beschrieben. Im Übrigen war für nicht tödli-</p>	- Placebo		5,2 %		- Empagliflozin	10 mg	4,1 %	p = 0,077	- Empagliflozin	25 mg	5,0 %	p = 0,71	
- Placebo		5,2 %												
- Empagliflozin	10 mg	4,1 %	p = 0,077											
- Empagliflozin	25 mg	5,0 %	p = 0,71											



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>Dossier pU, Modul 4D, S. 112</p> <p>Dossier pU, Modul 4D, S. 80</p> <p>Dossier pU, Modul 4D, S. 85–86</p>	<p>Für Hospitalisation wegen instabiler Angina ergaben sich nach den Angaben in Modul 4D im Interaktionstest keine Hinweise oder Belege für eine Interaktion bzgl. der geographischen Region (<math>p = 0,65</math>) und auch keine Hinweise für eine Interaktion bzgl. der Ethnizität (<math>p = 0,54</math>). Diese Befunde werden vom IQWiG in seiner Dossierbewertung nicht thematisiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) Es wurden vom pU keine Daten vorgelegt.</li> </ul> <p><u>Sonstige relevante Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz <table border="0" data-bbox="315 954 1081 1074"> <tr> <td>- Placebo</td> <td></td> <td>4,1 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 mg</td> <td>2,6 %</td> <td><math>p = 0,004</math></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>25 mg</td> <td>2,8 %</td> <td><math>p = 0,017</math></td> </tr> </table> </li> </ul> <p>Für Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz ergaben sich nach Angaben in Modul 4D im Interaktionstest keine Hinweise oder Belege für eine Interaktion bzgl. der geographischen Region (<math>p = 0,35</math>) und auch keine Hinweise für eine Interaktion bzgl. der Ethnizität (<math>p = 0,82</math>).</p> <p>Diese Befunde werden vom IQWiG nicht thematisiert.</p>	- Placebo		4,1 %		- Empagliflozin	10 mg	2,6 %	$p = 0,004$	- Empagliflozin	25 mg	2,8 %	$p = 0,017$	
- Placebo		4,1 %												
- Empagliflozin	10 mg	2,6 %	$p = 0,004$											
- Empagliflozin	25 mg	2,8 %	$p = 0,017$											

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)												
Dossier pU, Modul 4D, S. 92	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue oder sich verschlechternde Nephropathie               <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>- Placebo</td> <td></td> <td>18,8 %</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>10 mg</td> <td>12,7 %</td> <td>p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>- Empagliflozin</td> <td>25 mg</td> <td>2,8 %</td> <td>p &lt; 0,0001</td> </tr> </table> </li> </ul> <p>Für neue oder sich verschlechternde Nephropathie ergab sich nach Angaben in Modul 4D im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion bzgl. der geographischen Region (p = 0,045) und ein Hinweis für eine Interaktion bzgl. der Ethnizität (p = 0,19). Bzgl. der Region profitierten Patienten in Europa (HR 0,61 mit 95 % CI 0,50–0,75) sowie in Nordamerika (HR 0,42 mit 95 % CI 0,30–0,58), Afrika (HR 0,51 mit 95 % CI 0,28–0,90) und Asien (HR 0,66 mit 95 % CI 0,50–0,88), nicht jedoch in Lateinamerika (HR 0,86 mit 95 % CI 0,61–1,22).</p> <p>Diese Befunde werden vom IQWiG nicht thematisiert.</p> <p>Auch die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sprechen dagegen, dass Vorteile für Empagliflozin in Europa durch Ergebnisse aus anderen Regionen positiv beeinflusst wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykämien</li> </ul> <p>Ein Vorteil für Empagliflozin gegenüber der ZVT Sulfonylharnstoffe kann anhand einer Reduktion von Hypoglykämien nicht begründet werden. Die Reduktion ist durch die rasche HbA<sub>1c</sub>-Senkung innerhalb der ersten zwölf Wochen (siehe (13): Figure</p>	- Placebo		18,8 %		- Empagliflozin	10 mg	12,7 %	p < 0,0001	- Empagliflozin	25 mg	2,8 %	p < 0,0001	
- Placebo		18,8 %												
- Empagliflozin	10 mg	12,7 %	p < 0,0001											
- Empagliflozin	25 mg	2,8 %	p < 0,0001											

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>7) zu erklären. Zudem ließe sich das Auftreten von Hypoglykämien durch eine vorsichtiger Titrations von Sulfonylharnstoffen reduzieren. Daten zur Rate der Hypoglykämien pro Patient und Jahr liegen in der Studie nicht vor.</p> <p><b>Endpunkte</b> <b>b) bzgl. des Schadens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse Events (AE) Kein signifikanter Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo.</li> <li>• Spezifische AE Keine signifikanten Unterschiede zwischen Empagliflozin und Placebo für: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ hypoglykämische unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>▫ verminderte Nierenfunktion</li> <li>▫ Leberschäden</li> <li>▫ Harnwegsinfektionen</li> <li>▫ Volumenmangel</li> <li>▫ Knochenbrüche</li> <li>▫ maligne Tumore</li> <li>▫ venöse Thromboembolien</li> <li>▫ diabetische Ketoazidosen</li> <li>▫ Hypersensibilitäten.</li> </ul> </li> </ul>	

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)
Dossier pU Modul 4D, S. 101	<p>Signifikante Unterschiede zwischen Empagliflozin und Placebo für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Genitalinfektionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo 1,8 %</li> <li>- Empagliflozin 10 mg 6,5 % RR (relative Risikoreduktion) 3,62 (95 % CI 2,59–5,07)</li> <li>- Empagliflozin 25 mg 6,3 % RR 3,51 (95 % CI 2,50–4,92).</li> </ul> </li> </ul>	
	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen</u></b></p> <p>1) Für eine Bewertung als Antidiabetikum, das über eine „Verbesserung der Blutzuckerkontrolle“ seinen Nutzen entfaltet, sind die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie nach Auffassung der AkdÄ nicht verwertbar. Unter diesem Gesichtspunkt wäre den Auswertungen und Analysen des IQWiG völlig zuzustimmen.</p> <p>2) Für eine Bewertung als „Zusatztherapie“ bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für eine „kardiovaskuläre Protektion“ können nach Auffassung der AkdÄ die Ergebnisse der Studie nicht ignoriert werden – wie auch immer diese zu erklären bzw. zustande gekommen sind. Es gibt keine belastbaren Hinweise oder Belege, dass die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität nicht auf die Region Europa übertragbar ist. Zumindest geben die entsprechenden Interaktions-</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>tests keine Hinweise oder Belege, dass die Patienten in Europa diesbezüglich nicht profitieren oder ihre Ergebnisse relevant anders zu bewerten sind als in anderen Regionen.</p> <p>Dies steht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG, das die Interaktionstests zu diesen Endpunkten bzgl. der Region nicht berücksichtigt.</p> <p>Das Fehlen einer nachvollziehbaren Erklärung, wie dieser „protektive Effekt“ zu Stande kommt, erlaubt nur, einen Anhalt für einen Zusatznutzen zu sehen, auch unter der Prämisse, dass ein derartiger Effekt für andere Wirkstoffe aus der Klasse der Gliflozine bisher nicht beobachtet wurde.</p> <p>Nach Angaben im Supplement der Publikation von Zinman et al. (14) sind v. a. „Sudden death“ (−0,3 %), Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (−0,5 %) und „andere“, nicht näher differenzierte kardiovaskuläre Todesfälle (−0,8 %) unter Empagliflozin seltener.</p> <p>Zu erklären wären diese Befunde in Teilen möglicherweise durch einen (osmotisch) diuretischen Effekt als Hauptwirkmechanismus. Dies würde auch die schon nach wenigen Monaten zu beobachtenden günstigen Effekte auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität und die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz erklären.</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><b><u>Ausmaß des Zusatznutzen</u></b></p> <p>Unter obiger Annahme würde sich der Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Placebo v. a. an der geringen, aber relevanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität festmachen, zudem auch an der Reduktion der Rate an Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz.</p> <p>Die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität beträgt 2–2,5 % absolut in drei Jahren.</p> <p>Allerdings ist unklar, ob nicht v. a. bestimmte Patientengruppen (z. B. mit einer Herzinsuffizienz) profitieren und ob die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität in gleichem Ausmaß auch in einem Patientenkollektiv nachweisbar ist, dessen Begleittherapie (antidiabetische, antihypertensive und andere) optimiert ist und aktuellen Leitlinienempfehlungen entspricht. Das Ausmaß auf der Nutzenseite ist nach Ansicht der AkdÄ letztlich nicht quantifizierbar.</p> <p>Auf der Schadensseite steht die Zunahme der genitalen Infektionen unter Empagliflozin um ca. 5 % absolut im Verlauf von drei Jahren, die aber in der Abwägung den genannten Zusatznutzen nicht in Frage stellt.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Versorgungsbedingungen in Deutschland annähernd optimal behandelt werden, ist daher in der Gesamtschau nicht quantifizierbar.</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><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–D 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> <p>Die AkdÄ sieht daher für Empagliflozin 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.</p>	

## 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): 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.
7. 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.
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. 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.
11. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Jardiance® Filmtabletten". Stand: April 2016.
12. ratiopharm GmbH: Fachinformation "Simvastatin-ratiopharm® 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: März 2016.
13. European Medicines Agency (EMA): Jardiance® - Empagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002677/0000, Doc.Ref.: EMA/CHMP/137741/2014. London, 20. März 2014.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.: Supplementary Appendix: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.