

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

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>Einleitung</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 Substanzklasse der Gliflozine soll die Therapiemöglichkeiten des Typ-2-Diabetes erweitern. Mit Empagliflozin wurde nach Dapagliflozin und Canagliflozin am 15.08.2014 (5) ein dritter SGLT-2-Inhibitor in den deutschen Markt eingeführt. Es ist als Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen (6).</p> <p>Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich zunächst auf die durch das Verfahren vorgegebene Fragestellung B1. Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG darin überein, dass nur für Fragestellung B1, nicht aber für die Fragestellungen A, B2, C und D, relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt wurden.</p> <p>Im Anschluss werden von der AkdÄ die für alle Fragestellungen relevanten Sicherheitsdaten kommentiert.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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: Modul 4B, S. 101 + 102	<p><u>Zur Fragestellung B1</u></p> <p>Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit Metformin</p> <p>A) Studie 1245.28 (7)</p> <p>Studiendesign</p> <p>In Studie 1245.28 wurden Patienten mit einem <u>HbA_{1c}-Wert</u> zwischen $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ und unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Behandlung mit Metformin eingeschlossen. 76 % der Patienten hatten HbA_{1c}-Werte $< 8,5\%$.</p> <p>Die Leitlinien empfehlen einen allgemeinen Zielkorridor für das HbA_{1c} von 6,5 % bis 7,5 %. Abhängig von Faktoren wie bspw. Alter, Begleiterkrankungen und Hypoglykämieeigung sollten ggf. auch Werte im Bereich von 7,5 % bis 8 % oder sogar darüber toleriert werden. Eine HbA_{1c}-Senkung $< 7\%$ wird mit Sulfonylharnstoffen (SH) in der Regel nicht empfohlen (4).</p> <p>Eine (heute empfohlene) individualisierte Therapie war in der Studie 1245.28 nicht vorgesehen. Ob alle der in die Studie 1245.28 eingeschlossenen Patienten nach den derzeitigen Leitlinienempfehlungen (4;8) einer Therapieintensivierung bedurften, ist unklar.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier: Modul 4B, S. 100</p> <p>IQWiG Nutzen- bewertung, S. 19–21</p> <p>Dossier: Modul 4B, S. 100</p>	<p>Damit ist möglich, dass Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine weitere Intensivierung der Therapie keinen Nutzen hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgeerkrankungen erwarten ließ, sondern vielmehr eine Zunahme des Risikos von Nebenwirkungen, insbesondere von Hypoglykämien im Vergleichsarm mit Glimepirid (vgl. auch AkdÄ-Stellungnahmen zu Sitagliptin, Saxagliptin, Canagliflozin (9–11)).</p> <p>In Studie 1245.28 wurde Glimepirid (orientiert an einem Nüchternblutzucker-Zielwert von 110 mg/dl) titriert, während die Dosierung von Empagliflozin fix mit 25 mg täglich erfolgte. Obgleich Hypoglykämien nicht nur während und kurz nach der Titrationsphase unter Glimepirid deutlich häufiger auftraten, kann aus Sicht der AkdÄ der reine Effekt des Wirkstoffes nicht ausreichend von Effekten des <u>Strategievergleiches (Fixdosis versus Titration)</u> getrennt werden.</p> <p>Eine ausreichende Trennung von Wirkstoff- und Strategie-Effekt wird auch durch die Orientierung an einem starren und verhältnismäßig niedrigen Blutzucker-Zielwert behindert. So wurde in Studie 1245.28 die Glimepirid-Dosierung im Fall einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle, die als <u>Nüchternblutzucker > 110 mg/dl</u> definiert war, im vier-wöchigen Abstand bei allen Patienten (unabhängig von Alter, Begleiterkrankungen etc.) erhöht, wenn nach Ermessen des Prüfarztes kein Hypoglykämie-Risiko bestand. Dies entspricht nicht mehr dem Stand der wissenschaftli-</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: Modul 4B, S. 499– 502</p> <p>IQWiG Nutzen- bewertung, S. 22</p>	<p>chen Erkenntnis zur optimalen Therapieführung beim Typ-2-Diabetes, wie sie in aktuellen Leitlinien formuliert ist (4;8) und es bleibt unklar, ob dieses Vorgehen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten adäquat war.</p> <p>Zudem wurde Empagliflozin in der Studie 1245.28 <u>nicht gemäß der Zulassung eingesetzt</u>. Diese sieht einen Behandlungsbeginn mit 10 mg täglich vor und eine Erhöhung auf 25 mg täglich nur dann, wenn erstens eine engere Blutzucker-Kontrolle nötig ist und zweitens das Arzneimittel vertragen wird. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hält die Ergebnisse aus Studie 1245.28 für übertragbar und beansprucht mittels Verweis auf zwei indirekte Vergleiche für Empagliflozin 10 mg, in Kombination mit Metformin, einen vergleichbaren Zusatznutzen wie für 25 mg in Kombination mit Metformin. Die AkdÄ schließt sich diesbezüglich der Meinung des IQWiG an, dass der angestellte Vergleich keine ausreichende Aussage über den Nutzen einer Behandlung mit 10 mg Empagliflozin geben kann. Die AkdÄ hält insbesondere die Studie 1218.20 für nicht geeignet, um sie als Brückenkompator heranzuziehen, und hat sich hinsichtlich der Aussagekraft dieser Studie bereits in ihrer Stellungnahme zu Linagliptin geäußert (12).</p> <p>Es wird jedoch eingeräumt, dass die Ergebnisse für die Endpunkte Hypoglykämien, Gewicht und Blutdruck bei Übertragung der Ergebnisse von der 25-mg- auf die 10-mg-Dosierung vermutlich nicht so stark differieren werden, dass sich daraus eine grund-</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier: Modul 4B, S. 503– 507	<p>sätzlich andere Beurteilung des Zusatznutzens (durch die AkdÄ) ergeben würde. Es kann vermutet werden, dass die Ergebnisse aus der Anwendung von Empagliflozin 25 mg die Hypoglykämierate (zuungunsten der 10-mg-Dosierung) und die Reduktion von Gewicht und Blutdruck (zugunsten der 10-mg-Dosierung) im Vergleich mit der niedrigeren Dosierung eher überschätzen. Die diesbezüglichen Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich des pU bzw. aus der Studie 1245.23 (13;14), die vom pU nicht berücksichtigt wurde, können dies aber nicht für alle Endpunkte bestätigen.</p> <p>Endpunkte</p> <p><u>HbA_{1c}</u>: Primärer Endpunkt der Studie war die Senkung des HbA_{1c} nach zwei Jahren. Die AkdÄ ist der Ansicht, dass der HbA_{1c}-Wert kein patientenrelevanter Endpunkt ist (15).</p> <p>Demzufolge sollten für den Nachweis der Wirksamkeit auf patientenrelevante Endpunkte Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, zu mikrovaskulären Folgekomplikationen und zur Gesamtmortalität vorgelegt werden (16;17).</p> <p>Es ist zu bemängeln, dass ausreichende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen.</p> <p>Die Harnzucker-Selbstkontrolle ist eine in Deutschland etablierte Methode, für die ein Effekt in Bezug auf die Senkung des HbA_{1c}</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>gezeigt werden konnte (18). Aus Sicht der AkdÄ kann mittels der Evidenz aus den Zulassungsstudien nicht beantwortet werden, ob bzw. inwieweit sich die fehlende Möglichkeit zur Harnzucker-Kontrolle bei Therapie mit Gliflozinen im klinischen Alltag als Nachteil gegenüber der Behandlung mit anderen Antidiabetika erweisen könnte.</p> <p>Studienkollektiv</p> <p>Die AkdÄ hätte im Dossier 4B Angaben zu den vaskulären Vorerkrankungen und den bereits vorliegenden diabetestypischen Folgeerkrankungen des Studienkollektivs der Studie 1245.28 erwartet. Diese gehen aus den umfangreichen Dokumenten jedoch nicht hervor.</p> <p>Fazit</p> <p>Wegen der unter „Studiendesign“ und „Endpunkte“ kritisierten Aspekte ist die vorgelegte Studie 1245.28 aus Sicht der AkdÄ nicht geeignet, den Zusatznutzen von Empagliflozin versus Glimperid in der Kombination mit Metformin zu belegen.</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: Modul 4B, S. 513– 515</p> <p>IQWiG Nutzen- bewertung, S.6; S. 63–64</p>	<p>B) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin</p> <p>Der pU setzt voraus, dass die Effekte von Empagliflozin 10 mg und 25 mg täglich, in Kombination mit Metformin, konsistent seien und beurteilt die HbA_{1c}-Senkung durch Empagliflozin als mit Glimepirid vergleichbar. Der pU sieht durch Studie 1245.28 Vorteile in der Reduktion von Gewicht und Blutdruck sowie der Häufigkeit von (schweren, bestätigten und symptomatischen) Hypoglykämien belegt. Als Nachteil wird das häufigere Auftreten von Genitalinfektionen unter Empagliflozin angeführt. In seiner Abwägung von Zusatznutzen und Risiken kommt der pU zu der Bewertung, dass Empagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Glimepirid in der Add-on-Therapie mit Metformin besitzt.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die Studie 1245.28 nicht, würde aber selbst bei deren Berücksichtigung daraus keinen Zusatznutzen von Empagliflozin ableiten. Laut IQWiG stünden dem Vorteil hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden Hypoglykämien Nachteile bei anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten (u. a. Erkrankungen der Niere und Harnwege, Genitalinfektionen) sowie schwerwiegenden UAW (SUE insgesamt) gegenüber.</p> <p>Die geringere Häufigkeit von Hypoglykämien unter Empagliflozin 25 mg plus Metformin im Vergleich mit Glimepirid 1–4 mg plus Metformin in Studie 1245.28 sowie Vorteile hinsichtlich Blutdruck</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>und Gewichtsreduktion sind aus Sicht der AkdÄ nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Empagliflozin gegenüber Glimепirid in der Kombinationsbehandlung mit Metformin zu begründen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wären hierzu Daten zum Einfluss von Empagliflozin auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, zu mikrovaskulären Folgekomplikationen und vollständige Daten zur Lebensqualität vorzulegen. Zudem kann das Schadenspotenzial von Empagliflozin aus Sicht der AkdÄ noch nicht ausreichend beurteilt werden, da Langzeitdaten fehlen.</p> <p>Fazit</p> <p>Auf der Basis der vom pU vorgelegten Studiendaten stimmt die AkdÄ im Ergebnis dem IQWiG in der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin bei Fragestellung B1 zu.</p>	
Dossier: Modul 4B, S. 520	<p>C) Sicherheit von Empagliflozin</p> <p>Es liegen bisher keine Daten aus Studien mit einer Dauer von mehr als zwei Jahren vor. Eine Studie zur Gesamtmortalität und kardiovaskulären Sicherheit (Studie 1245.5) von Empagliflozin wird voraussichtlich erst im ersten Quartal 2015 abgeschlossen sein.</p> <p>Die Ergebnisse zur vergleichenden Sicherheit im Dossier des</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>Herstellers stützen sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der Studie 1245.28.</p> <p>Auch in den Safety Populationen (vgl. (6) ab S. 62 ff.) bestätigte sich das höhere Risiko von Genitalinfektionen unter Empagliflozin. Zudem zeigte sich u. a. ein Signal für eine deutliche Erhöhung der Leberenzyme sowie als weiteres Risikosignal ein numerisches Ungleichgewicht in der Anzahl der Nieren- und Blasenkarzinome, für die zum jetzigen Zeitpunkt jeweils nicht bekannt ist, ob ein Kausalzusammenhang besteht.</p> <p>Bei Patienten über 75 Jahre zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko für eine Volumendepletion, Harnwegsinfektion und für Nierenfunktionsstörungen. Daher rät das CHMP vom Einsatz von Empagliflozin bei Patienten im Alter über 75 Jahre ab. Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung ist Empagliflozin mit einer erhöhten Rate von UAW verbunden und wird vom CHMP ebenfalls nicht empfohlen.</p> <p>Laut IQWiG zeigte eine Auswertung der Studie 1245.28 nach Systemorganklassen, dass Empagliflozin in Kombination mit Metformin häufiger (14,5 %) zu Erkrankungen der Niere und Harnwege führt als Glimepirid in Kombination mit Metformin (7,1 %). Daten des pU, die es ermöglichen, diese Angabe nachzuvollziehen, liegen der AkdÄ leider nicht vor.</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)
	Fazit Eine endgültige Bewertung des Risikos von Empagliflozin ist vor dem Hintergrund der noch fehlenden Daten, insbesondere zur renalen und kardiovaskulären Sicherheit, derzeit nicht möglich.	

Literaturverzeichnis

1. Heller T, Blum M, Spraul M, Wolf G, Muller UA: [Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 786-791.
2. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
3. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), editors: Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
5. Lauer-Fischer GmbH: WINAPO® SQL Lauer-Taxe: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. Stand: 1. Dezember 2014.
6. European Medicines Agency (EMA): Jardiance® - Empagliflozin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002677/0000, Doc.Ref.: EMA/CHMP/137741/2014. London, 20. März 2014.
7. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC: Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 691-700.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55: 1577-1596.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Canagliflozin, Nr. 225, A14-12, Version 1.0, 12.06.2014. Berlin, Stand 7. Juli 2014.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012. Berlin, Stand: 21. Dezember 2012.
13. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC et al.: Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-1659.
14. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC et al.: Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (inclusive supplementary data). *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-1659.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011, Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin, Nr. 155, A12-18, Version 1.0, 12.03.2013. Berlin, Stand 5. April 2013.
17. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Dapagliflozin/Metformin, Nr. 220, A14-07, Version 1.0, 12.05.2014. Berlin, Stand 5. Juni 2014.
18. Muller N, Stengel D, Kloos C, Ristow M, Wolf G, Muller UA: Improvement of HbA(1c) and stable weight loss 2 years after an outpatient treatment and teaching program for patients with type 2 diabetes without insulin therapy based on urine glucose self-monitoring. *Int J Gen Med* 2012; 5: 241-247.